

# Utjecaj rane primjene statina na klinički ishod u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

---

Mjehović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:084408>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Mjehović**

**Utjecaj rane primjene statina na klinički  
ishod u bolesnika s akutnim infarktom  
miokarda**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Mjehović**

**Utjecaj rane primjene statina na klinički  
ishod u bolesnika s akutnim infarktom  
miokarda**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom akademika Davora Miličića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Mentor rada: akademik Davor Miličić

## Popis kratica

<b>ACEI</b>	<i>inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. angiotensin-converting-enzyme inhibitor)</i>
<b>AKS</b>	<i>akutni koronarni sindrom (engl. acute coronary syndrome)</i>
<b>BB</b>	<i>beta blokatori (engl. beta blockers)</i>
<b>EKG</b>	<i>elektrokardiogram (engl. electrocardiogram)</i>
<b>LVEF</b>	<i>istisna frakcija lijeve klijetke (engl. left ventricular ejection fraction)</i>
<b>NSTEMI</b>	<i>infarkt miokarda bez ST-elevacije (engl. non-ST-elevation myocardial infarction)</i>
<b>PCI</b>	<i>perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention)</i>
<b>STEMI</b>	<i>infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. ST-elevation myocardial infarction)</i>
<b>UA</b>	<i>nestabilna angina (engl. unstable angina)</i>

## Popis tablica

Tablica 1. Demografski podaci

Tablica 2. Terapija primijenjena unutar prva 24 h

Tablica 3. Terapija statinima unutar prva 24 h

Tablica 4. Univarijabilna binarna regresijska analiza

Tablica 5. Multivarijabilna binarna regresijska analiza

## Popis slika

Slika 1. Podjela akutnog koronarnog sindroma. Prema: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (2011.), str. 3003.

Slika 2. Terapija primijenjena unutar prva 24 h nakon AKS-a

Slika 3. Unutarbolničko preživljenje u podskupinama bolesnika kod kojih jesu/nisu primijenjeni statini u prva 24h nakon AKS-a

## Sadržaj

Popis kratica

Popis tablica

Popis slika

Sažetak

Summary

1.	Uvod.....	1
1.1.	Akutni koronarni sindrom.....	1
1.1.1.	Klinička slika.....	1
1.1.2.	Dijagnostički postupak.....	2
1.1.2.1.	EKG.....	3
1.1.2.2.	Biokemijski biljezi oštećenja miokarda.....	3
1.1.3.	Liječenje.....	4
1.1.3.1.	Reperfuzijska terapija - Perkutana koronarna intervencija (PCI).....	4
1.1.3.2.	Farmakološka terapija.....	4
1.1.3.2.1.	Antitrombotsko liječenje.....	4
1.1.3.2.2.	Antiishemijsko liječenje.....	5
1.1.3.2.3.	Stabilizacija plaka i remodeliranje.....	6
1.2.	Statini u terapiji akutnog koronarnog sindroma.....	6
1.2.1.	Mehanizam djelovanja statina.....	6
1.2.2.	Terapijska primjena.....	6
1.3.	ISACS-CT registar.....	8
2.	Hipoteza.....	10
3.	Ciljevi rada.....	10
4.	Ispitanici i metode.....	10
4.1.	Statistička analiza.....	12
5.	Rezultati.....	13
6.	Rasprava.....	23
7.	Zaključak.....	25
	Literatura.....	26
	Zahvala.....	30
	Životopis.....	31

## Sažetak

### Utjecaj rane primjene statina na klinički ishod u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama, među kojima bolest koronarnih arterija ima najveću prevalenciju i povezana je s visokim mortalitetom i morbiditetom, a posebno je značajna klinička prezentacija u obliku akutnog koronarnog sindroma (AKS). Medikamentna terapija u AKS-u je dobro definirana, ali optimalan vremenski interval primjene nekih od lijekova nije dovoljno istažen. Cilj istraživanja jest prikupiti podatke o unutarbolničkoj smrtnosti nakon preboljenog AKS-a kod bolesnika iz KBC-a Zagreb, Klinike za bolesti srca i krvnih žila, uključenih u ISACS-CT registar u razdoblju od početka 2013. godine pa do kraja 2015. godine te utvrditi principe odabira medikamentne terapije te na koji način vrijeme primjene lijeka, u prvom redu statina, utječe na klinički ishod. S obzirom na međusobno različite rezultate dobivene kliničkim studijama, postoje nejasnoće oko optimalnog vremenskog intervala primjene. Provedena je retrospektivna opservacijska studija na ukupno 1194 bolesnika s dijagnozom AKS-a (563 pacijenata s akutnim infarktom miokarda s ST-elevacijom i 630 pacijenata s akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije i nestabilnom anginom pektoris; 370 žene i 823 muškaraca). Istraživanje je pokazalo da primjena statina unutar prva 24 sata nakon AKS-a značajno smanjuje unutarbolničku smrtnost. Statini su u prva 24 sata nakon AKS-a primijenjeni kod ukupno 94,1% bolesnika. Između podskupina bolesnika koji su liječeni statinima u prva 24 h nakon AKS-a i onih koji nisu, nije bilo značajne razlike u dobi, spolu, indeksu tjelesne težine, hipertenziji, šećernoj bolesti, pušenju, vrijednostima kreatinina, sistoličkoj funkciji lijeve klijetke i zatajivanju srca. Unutarbolnička smrtnost je bila značajno niža u podskupini bolesnika kod kojih su primijenjeni statini u prva 24 h nakon AKS-a (1104 bolesnika. OR 0,014, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,000 - 0,795,  $p=0,038$ ). Ukupna unutarbolnička smrtnost iznosila je 4%, dok je smrtnost u podskupini bolesnika kod kojih nisu primijenjeni statini unutar prva 24 h iznosila 21,7%, a u podskupini bolesnika kod kojih su primijenjeni statini unutar prva 24 h 1,8%.

**Ključne riječi:** statini, akutni koronarni sindrom, unutarbolnička smrtnost

## Summary

### **Effect of early statin administration on clinical outcome in patients with the acute myocardial infarction**

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in developed countries, among which coronary artery disease (especially acute coronary syndrome) has the highest prevalence and is associated with high morbidity and mortality rate. Pharmacological treatment options for acute coronary syndrome (ACS) are well established, but little is known about the optimal timing of administration of some of the drugs. The aim of the study was to gather data on early outcomes of ACS in patients from Clinical hospital center Zagreb, Department of Cardiology, through the ISACS-TC registry during the period from the start of 2013 till the end of 2015 and to establish the way in which timing of administration of a certain medication, especially statins, affects the clinical outcome. Regarding that clinical trials have proven different results, optimal timing of administration remains unclear. A retrospective observational study was conducted. Study population included 1194 ACS patients (563 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction, 630 patients with non-ST segment elevation myocardial infarction + patients with unstable angina; 370 females, 823 males). The results have shown that initiation of statin therapy within the first 24 h following ACS significantly reduces in-hospital mortality. In the first 24 hours following ACS, statins were administered in 94,1% of patients. Among the early treatment positive and negative groups, patients did not differ according to age, gender, body mass index, presence of hypertension or diabetes, smoking status, creatinine levels left ventricular ejection fraction (LVEF), and the history of heart failure for each of the studied groups. The odds ratio [OR] for in-hospital death was significantly lower in the early statin group (1104 patients, OR 0,014, 95% confidence interval [CI] 0,000 - 0,795,  $p = 0,038$ ). Overall in-hospital mortality rate was 4%. In patients without statins treatment within the first 24 h the mortality rate was 21,7% and only 1,8% in patients with statins treatment within the first 24 h.

**Keywords:** statins, acute coronary syndrome, in-hospital mortality



## **1. Uvod**

### **1.1. Akutni koronarni sindrom**

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama, među kojima bolest koronarnih arterija ima najveću prevalenciju te je povezana s visokim mortalitetom i morbiditetom. Klinička prezentacija koronarne bolesti arterija uključuje nijemu ishemiju, stabilnu anginu pectoris, zatajivanje srca, naglu srčanu smrt i akutni koronarni sindrom (AKS).<sup>1</sup>

Naziv akutni koronarni sindrom odnosi se na skup kliničkih sindroma koji su uzrokovani naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom zahvaćenog dijela miokarda. Osnovna klasifikacija se temelji na nalazu elektrokardiograma te kardioselektivnih enzima. Obuhvaća nestabilnu angina pectoris i infarkt miokarda bez ST-elevacije na EKG-u (NSTEMI) te infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI).<sup>2</sup>

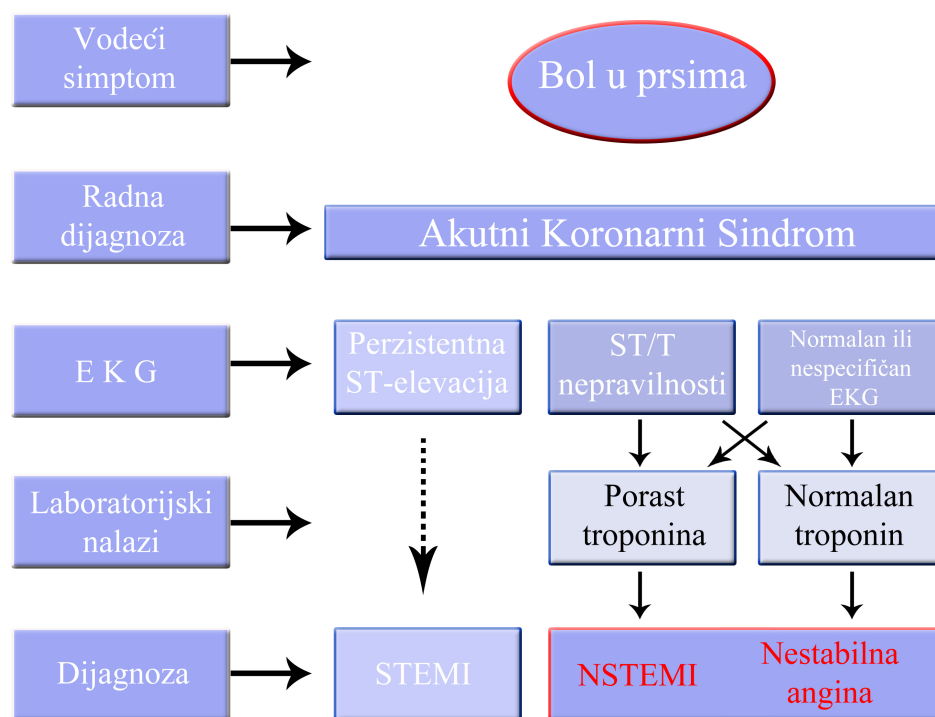
Jedan od najvažnijih patofizioloških mehanizama u nastanku akutnog koronarnog sindroma jest ruptura ili erozija pokrovne ploče aterosklerotskog plaka uz stvaranje neokluzivnog tromba iznad toga. Kontakt sadržaja aterosklerotskog plaka s intravaskularnim sadržajem dovodi do patofizioloških procesa koji rezultiraju stvaranjem ugruška koji nepotpuno (nestabilna angina), potpuno, ali prolazno (NSTEMI) ili potpuno i trajno (STEMI) okludira lumen koronarne krvne žile.<sup>2,3</sup>

#### **1.1.1. Klinička slika**

Vodeći simptom AKS-a jest retrosternalna bol u trajanju od minimalno 20 minuta, koja ne popušta na primjenu nitroglicerina, novonastala angina, pogoršanje stupnja angine (III. i IV. razred prema klasifikaciji Kanadskog kardiovaskularnog društva), angina rastućeg intenziteta, koja je dotad imala karakter stabilne angine te angina u mirovanju.<sup>2,4</sup> Najčešće se opisuje kao

pritisak u prsima sa širenjem u vrat, čeljust, ramena ili lijevu ruku. Također, često može biti praćena dispnejom, znojenjem i mučninom. Atipične prezentacije AKS-a nisu rijetkost. Uključuju bol u epigastriju ili izostanak boli u prsima i češće su primjećene kod starijih bolesnika, žena, bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim bubrežnim zatajenjem ili demencijom.<sup>1,5,6</sup> Izostanak boli u prsima može povećati rizik od neprepoznavanja stanja te posljedično tome uzrokovati neodgovarajuće liječenje.<sup>1,7</sup>

### 1.1.2. Dijagnostički postupak



**Slika 1.** Podjela akutnog koronarnog sindroma. Prema: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (2011.), str. 3003.<sup>1</sup>

### **1.1.2.1. EKG**

U dijagnostičkom postupku kod sumnje na akutni koronarni sindrom ključno je serijsko snimanje 12-kanalnog EKG-a. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog koronarnog sindroma iz 2015. EKG je potrebno snimiti unutar 10 minuta od prvog liječničkog kontakta.<sup>8</sup> Kod bolesnika s infarktom miokarda sa ST-elevacijom, potpuna okluzija koronarne arterije rezultira perzistentnom ST-elevacijom u dva ili više susjednih odvoda, i to  $\geq 0,2$  mV kod muškaraca i  $\geq 0,15$  mV kod žena u odvodima V2 - V3, i/ili  $\geq 0,1$  mV u ostalim odvodima.<sup>3,4</sup> Visoki T-val u zoni ishemije je vrlo rani znak, zatim slijedi ST-elevacija, a patološki Q-zubac razvija se tijekom nekoliko sati do dana. STEMI se u 7% slučajeva može manifestirati slikom novonastalog bloka lijeve grane, a u 15% slučajeva kao izolirani infarkt stražnje stijenke koji vidimo kao depresiju ST-segmenta od V1 do V4, što zapravo predstavlja "zrcalnu" sliku ST-elevacije.<sup>2</sup> Kod bolesnika s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez ST-elevacije, karakterističan je nalaz denivelacija ST-spojnice i inverzija T-valova, ali kod više od trećine bolesnika EKG nije promijenjen<sup>8,9</sup>

### **1.1.2.2. Biokemijski biljezi oštećenja miokarda**

Nakon snimanja EKG-a, određuje se razina srčanog troponina T ili troponina I u serumu zbog procjene veličine nekroze miokarda.<sup>10</sup> Vrijednosti troponina T  $> 0,1$   $\mu\text{g/mL}$  smatraju se povišenima. Srčani troponini su osjetljiviji i specifičniji markeri oštećenja miokarda od kreatin kinaze (CK), izoenzima MB (CK-MB) i mioglobina, koji su ranije smatrani zlatnim standardom.<sup>11</sup> Povišenje koncentracije troponina u perifernoj krvi događa se unutar jednog sata od početka simptoma uz trajno povišenje do 2 tjedna. Povišeni CK-MB nalazimo nakon 4 do 12 sati, a vrijednosti se normaliziraju nakon 36 do 48 sati. Kod infarkta miokarda sa ST-elevacijom vrijednosti biljega nekroze, kao što su troponin i CK-MB su uvijek povišene, a

njihov porast nam omogućuje razlikovanje bolesnika s infarktom miokarda bez ST-elevacije od onih s nestabilnom anginom. Također, postoji pozitivna korelacija između razine porasta troponina i mortaliteta.<sup>2,12</sup>

### **1.1.3. Liječenje**

#### **1.1.3.1. Reperfuzijska terapija - Perkutana koronarna intervencija (PCI)**

Zlatni standard u liječenju bolesnika s perzistentnom ST-elevacijom ili novonastalim blokom lijeve grane, kod kojih simptomi traju manje od 12 sati predstavlja mehanička reperfuzijska terapija, odnosno primarna perkutana koronarna intervencija (engl., Percutaneous coronary intervention PCI).<sup>4</sup> To je ujedno i metoda izbora kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, koji se zatim prema raspodjeli rizika dijele u skupine kod kojih je potrebna hitna invazivna intervencija unutar 2 sata, rana invazivna intervencija unutar 24 sata i invazivna intervencija unutar 72 sata.<sup>8</sup> Ostale metode revaskularizacije su liječenje fibrinolitičkim lijekovima te kirurška revaskularizacija.

#### **1.1.3.2. Farmakološka terapija**

Cilj farmakoterapije jest stabilizacija i "pasivizacija" akutne koronarne lezije, ublažavanje simptoma, smanjenje oštećenja miokarda i priprema za intervencijski zahvat.<sup>2</sup>

##### **1.1.3.2.1. Antitrombotsko liječenje**

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za Liječenje akutnog koronarnog

sindroma iz 2015. u antitrombotskom liječenju koristi se aspirin (acetilsalicilna kiselina) u dozi od 150-300 mg, koji suprimira stvaranje tromboksana A<sub>2</sub> i time sprječava agregaciju trombocita<sup>13</sup> u kombinaciji s klopidogetrelom u dozi od 300 do 600 mg. Klopidogetrel inhibira adenozin difosfat (ADP) ovisnu aktivaciju receptora glikoproteina IIa/IIIb kompleksa koji potiče agregaciju trombocita. Dualna antitrombocitna terapija smanjuje ponavljajuće ishemijske događaje.<sup>14,15</sup> U antitrombocitnoj terapiji koristi se i tikagrelor, koji u usporedbi s klopidogetrelom, ima brži početak djelovanja, ali i brži oporavak funkcije trombocita.<sup>16</sup> Inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa su najsnažniji antitrombocitni lijekovi koji blokiraju receptor fibrinogena i preporučuju se kao terapija u slučaju angiografski dokazanog velikog tromba, sporog protoka, "no reflow" fenomena ili trombotskih komplikacija tijekom PCI-a. Antikoagulacijsko liječenje u kombinaciji s antitrombocitnim se pokazalo učinkovitije, nego što su oba liječenja pojedinačno.<sup>4</sup>

#### **1.1.3.2.2. Antiishemijsko liječenje**

Antiishemijsko liječenje prvenstveno smanjuje potrebu miokarda za kisikom. Prema smjericama Europskog kardiološkog društva za Liječenje akutnog koronarnog sindroma iz 2015. nitrati se primjenjuju zbog svog vazodilacijskog učinka, smanjuju volumno opterećene i potrošnju kisika.<sup>8</sup> Kisik koristimo samo u slučajevima kada je vrijednost periferne oksigenacije krvi mjerena digitalnim pulsni oksimetrom manja od 90% ili je bolesnik u respiratornom distresu.<sup>17</sup> Beta blokatori su važna komponenta antiishemijske terapije jer inhibiraju utjecaj cirkulirajućih kateholamina i smanjuju potrebu miokarda za kisikom, snižavajući srčanu frekvenciju, krvni tlak te kontraktilnost miokarda.<sup>8</sup>

### **1.1.3.2.3. Stabilizacija plaka i remodeliranje**

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-i) koriste se u akutnom koronarnom sindromu s ciljem sprječavanja negativne remodelacije lijeve klijetke, a statini osim snižavanja lipida imaju i pleiotropički učinak, odnosno protuupalni učinak koji djeluje na stabilizaciju aterosklerotskog plaka. <sup>2</sup>

## **1.2. Statini u terapiji akutnog koronarnog sindroma**

### **1.2.1. Mehanizam djelovanja statina**

Statini su kompetitivni inhibitori HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) reduktaze. Njihov najdjelotvorniji učinak jest snižavanje LDL kolesterola, a ostali značajni učinci su snižavanje oksidacijskog stresa i upale krvne žive što povećava stabilnost aterosklerotske lezije. Zbog toga se koriste u liječenju akutnog koronarnog sindroma, neovisno o razini lipida. <sup>18</sup> Statini smanjuju dostupnost izoprenilne skupine iz HMG-CoA metaboličkog puta za prenilaciju proteina, što rezultira smanjenom prenilacijom Rho i Rab proteina. Prenilirani Rho aaktivira Rho-kinazu koja posreduje brojne mehanizme u krvnim žilama. Zapažanje kako se smanjenje novih koronarnih događaja odigrava brže nego morfološke promjene arterijskog plaka upućuje na to da ovaj pleiotropni učinak može biti važan. <sup>18</sup>

### **1.2.2. Terapijska primjena**

Djelotvornost statinske terapije u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma je dokazana brojnim kliničkim studijama, <sup>19</sup> kao i koristi rane i intenzivne statinske terapije nakon početka simptoma akutnog koronarnog zbivanja. <sup>20,21</sup> U studiji koju su proveli Cannon CP i

suradnici <sup>21</sup> na 4162 pacijenta nakon AKS-a, pokazali su da intenzivno snižavanje lipida statinima, u odnosu na niže doze, rezultira boljom zaštitom bolesnika od kardiovaskularnih komplikacija i smrti. Za bolesnike se pokazalo najkorisnije rano i kontinuirano snižavanje LDL kolesterola do razine bitno ispod trenutne ciljne vrijednosti. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje dislipidemija smatra se da sniženje LDL kolesterola za svakih 1.0 mmol/L, smanjuje rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja, u jednakoj proporciji kao što statini smanjuju rizik u odnosu na kontrole. Ciljna vrijednost LDL kolesterola je manje od 1,8 mmol/L. Zbog toga prema smjernicama za liječenje dislipidemija kao i smjernicama za liječenja akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom, statini bi trebali biti dio obvezne terapija nakon akutnog koronarnog sindroma, neovisno o koncentraciji kolesterola. Liječenje treba započeti rano nakon primitka bolesnika, u visokim dozama da bi rezultat liječenja bio optimalan. <sup>4,22</sup> Martinez G i suradnici <sup>23</sup> su rezultatima iz prospektivnog registra pacijenata s infarktomiokarda koji je uključivao 1465 pacijenata, pokazali da je primjena statina unutar prva 24 sata od incidenta povezana s granično značajnim i neovisnim smanjenjem unutarbolničkog mortaliteta. Lee KH i suradnici <sup>24</sup> 2011. su istraživali utjecaj statina na liječenje akutnog infarkta miokarda kod 1054 bolesnika s niskim LDL kolesterolom u razdoblju od godine dana nakon incidenta. Rezultat je bolji klinički ishod, u vidu smanjena smrtnosti i potrebe za koronarnom revaskularizacijom kod pacijenata s ranom primjenom statinske terapije, dok rizik nije bio smanjen za ponavljane infarkte miokarda i nije smanjena potreba za ponovljenim perkutanom koronarnim intervencijama.

De Lemos JA i suradnici <sup>25</sup> su kliničkom studijom na 4497 bolesnika, koji su praćeni između 6 mjeseci i 2 godine nakon AKS-a, usporedili ranu, intenzivnu primjenu i odgođenu, konzervativnu primjenu statina. Praćeni su smrtni ishodi zbog kardiovaskularne bolesti, ponovljeni infarkti miokarda, ponovljeni bolnički prijemi zbog AKS-a i moždani udar. Iako je uočeno povoljno djelovanje rane i intenzivne statinske terapije na smanjenje smrtnosti,

ponovljene infarkte miokarda i ponovljene bolničke prijeme zbog akutnog koronarnog sindroma, rezultati nisu bili statistički značajni. Naglašena je i opasnost od nuspojava kod primjene visokih doza statina, među kojima su najznačajnije mioopatija i značajan porast jetrenih enzima.

Rosa GM i suradnici <sup>26</sup> su dali pregled uloge statina temeljene na kliničkim dokazima u sekundarnoj prevenciji AKS-a. Uočeno je da rana i kontinuirana statinska terapija smanjuje učestalost komplikacija, posebno kod bolesnika kod kojih se provodi PCI. Klinička istraživanja koja povezuju bolje ishode sa, slikovnim metodama potvrđenom, stabilizacijom, odnosno regresijom aterosklerotskih plakova, također govore u prilog ranoj primjeni i visokim dozama statinske terapije, ali s porastom doze, raste i učestalost rizika od nuspojava. S obzirom na međusobno različite rezultate kliničkih pokusa, zaključuje se da i dalje postoje nejasnoće oko primjene visokih doza statina kod bolesnika s AKS-om i da točan vremenski okvir rane primjene još uvijek nije utvrđen.

### **1.3. ISACS-CT registar**

Praćenjem i usporedbom medicinskih podataka prikupljenih unutar posljednjih deset godina, zabilježene su uočljive razlike u smrtnosti od AKS-a u zemljama istočne Europe i Balkana te državama bivšeg Sovjetskog saveza u odnosu na države zapadne Europe i SAD-a. <sup>27</sup> Uočen je stalan trend pada smrtnosti u zemljama zapadne Europe te SAD-u, dok je smrtnost od AKS-a u zemljama istočne Europe i državama bivšeg SSSR-a tijekom vremena ostala na istoj razini ili je u porastu. Pokušaj rasvjetljavanja ovih činjenica u dosadašnjim je analizama bio ograničen nepotpunim i neujednačenim podacima. Ideja da se ove razlike svedu na razlike etniciteta i bogatstva pojedinih zemalja nikada nije uspjela opravdati uočene razlike. Identifikacija točnog uzroka kontinuiran je izazov za zdravstveni sustav tranzicijskih zemalja u Europi.



ISACS-CT (engl. *International Survey of Acute Coronary Syndrome - Transitional Countries*) registar je u kojem se podaci prikupljaju retrospektivno tijekom prve godine te prospektivno kroz slijedeće tri godine nakon AKS-a. Osnovan je s ciljem prikupljanja medicinski relevantnih podataka o bolesnicima s dijagnozom AKS-a u tranzicijskim zemljama te potom optimizacija medikamentne i intervencijske terapije u uključenim zemljama. Registar obuhvaća ukupno 112 medicinskih centara u 18 tranzicijskih zemalja (Albanija, Bjelorusije, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Hrvatska, Mađarska, Kosovo, Latvija, Litva, Makedonija, Moldavija, Poljska, Rumunjska, Rusija, Srbija, Slovačka, Slovenija i Ukrajina) te 30 centara u 2 industrijalizirane zemlje (Italija, Velika Britanija) koje se nalaze u ulozi kontrole.

Projekt je definiran s četiri osnovna cilja: (I) profiliranje bolesnika koji su primljeni u uključene centre sa dijagnozom 'STEMI' ili 'NSTEMI', (II) Utvrđivanje ishoda bolničkog liječenja te praćenje bolesnika šest mjeseci, odnosno tijekom jedne godine nakon otpusta, (III) Praćenje principa odabira intervencijskih kardioloških zahvata te povezanih komplikacija i ishoda, (IV) Praćenje principa odabira medikamentne terapije i analiza ujednačenosti donesenih odluka s referentnim smjernicama. <sup>28</sup> Projekt je pokrenut s ciljem evaluacije *medicine utemeljene na dokazima* i intervencijske kardiologije u promatranom razdoblju. Krajnji cilj je unaprjeđenje kliničkih ishoda u uključenim tranzicijskim zemljama.

Iz ISACS-CT baze podataka proizašlo je niz radova. Skupina autora predvođena sa Cenko E i Ricci B <sup>29</sup> pokazuje spolno definiranu razliku u ishodima terapije NSTEMI, gdje se kod ženskog spola u periodu oporavka nakon PCI-a uočava statistički značajno povećan broj smrtnih ishoda unutar 30 dana i pogoršanja funkcije lijeve klijetke, dok se istodobno uočavaju bolji ishodi nakon medikamentne terapije u odnosu na muškarce. Vasiljević-Pokrajčić Z <sup>30</sup> opisuje kratkotrajno povišenje rizika mortaliteta u mlađoj dobi kod bolesnika ženskog spola s dijagnozom STEMI. Razlika između spolova gubi se nakon dobi od 65 godina. Cenko E i Ricci B <sup>31,32</sup> ukazali su na važnost primarne PCI kod starijih bolesnika <sup>31</sup> te ulogu preproceduralne

doze 600 mg klopidozola ili nefrakcioniranog heparina u redukciji pojave postproceduralnog niskog protoka u području tretiranih lezija.<sup>32</sup>

## **2. Hipoteza**

Primjena statina u prva 24 sata nakon AKS-a rezultira boljim kliničkim ishodima, u odnosu na ishode kod bolesnika kod kojih su statini primijenjeni kasnije.

## **3. Ciljevi rada**

Cilj istraživanja jest prikupiti podatke o unutarbolničkoj smrtnosti nakon preboljenog AKS-a kod bolesnika iz KBC-a Zagreb, Klinike za bolesti srca i krvnih žila, uključenih u ISACS-CT registar u razdoblju od početka 2013. godine pa do kraja 2015. godine te utvrditi principe odabira medikamentne terapije i analizati sukladnost s referentnim smjernicama i utjecaj točnog vremena primjene lijeka na klinički ishod. Krajnji cilj jest poboljšanje kliničkih ishoda kod bolesnika s AKS-om.

## **4. Ispitanici i metode**

Uključenje Kliničkog Bolničkog centra u Zagrebu u projekt ISACS-CT pokrenuto je 2013. godine na inicijativu akademika Davora Miličića, pročelnika *Klinike za bolesti srca i krvnih žila*. U razdoblju od početka 2013. pa do kraja 2015. godine sakupljeni su podaci za 1193 bolesnika, koji su obuhvaćeni ovim radom.

Selekcija bolesnika koji ulaze u registar vršila se pretragom popisa prijema na bolnički odjel. U ispisu svih bolesnika izdvojeni su oni bolesnici s dijagnozom AKS-a (MBK dijagnoze I20.0 - I21.4). Pregledom otpusnih pisama izdvojenih bolesnika isključeni su elektivni bolesnici te bolesnici s ishemijskim incidentima koji izlaze iz vremenskog okvira AKS-a te miokarditisi i perikarditisi. Za upisivanje bolesnika korišteni su nalazi hitnog prijema, laboratorijski nalazi s

odjela, nalazi angiografije i PCI-a, zapisi potrošnje lijekova te podaci iz otpusnih pisama. Podaci su upisivani u elektronički registar (<https://isacs-ct.cineca.org>).

ISACS-CT registar sastoji se od nekoliko cijelina: (I) opći podaci o bolesniku (ime, prezime, datum rođenja, grad i država rođenja te kontaktne informacije), (II) podaci o bolesniku prije i tijekom prijema (vrijeme početka kliničke slike, vrijeme od početka kliničke slike do hospitalizacije, radna dijagnoza, postojanje tipične kliničke slike, frekvencija srca, vrijednost sistoličkog tlaka, EKG, odabrani terapijski pristup, obiteljska kardiološka povijest bolesti, prethodni koronarni incidenti, postojanje prethodne dijagnoze srčanog popuštanja, hiperlipidemija, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje, indeks tjelesne težine, ostale kronične bolesti, terapija prije prijema, terapija nakon prijema, medicinske intervencije tijekom hospitalizacije, ultrazvučna obrada i istisna frakcija, terapija pri otpustu), (III) laboratorijska obrada (elektroliti, visoko osjetljivi troponin T, maksimalno izmjerene vrijednosti visoko osjetljivog troponina T, kreatinin kinaza i maksimalno izmjerena vrijednost, LDL kolesterol, trigliceridi, hemoglobin, trombociti, leukociti, NT-proBNP), (IV) opis angiografske obrade (datum, broj lezija, lokalizacija lezija, postotak stenozе), (V) opis PCI-a (datum, indikacija, lokalizacija lezije, vrsta zahvata, stupanj stenozе i protoka prije i poslije zahvata, uspješnost intervencije), (VI) analiza vremena proteklog do terapijskog postupka (vrijeme početka simptoma, intervencije u ambulantnim kolima, strategija liječenja).

Problem svakog registra kliničkih podataka jest neujednačena kvaliteta upisa koja varira ovisno o osobi koja upisuje bolesnika. Posebna pažnja tijekom ispitivanja posvećena je standardizaciji pri upisu od strane studenata volontera uključenih u projekt. Prije početka rada na projektu svaki student je educiran u vidu uvodnog treninga uz pismene upute.

#### **4.1. Statistička analiza**

U istraživanja je uključeno ukupno 1193 bolesnika. Statistička obrada provedena je uz pomoć *"IBM SPSS Statistics 21"* programa. Svaka varijabla definirana je kao kategorijska ili kontinuirana.

Za usporedbu dvije skupine u slučaju kategorijskih varijabli korištene su 2x2 kontigencijske tablice i Hi-kvadrat test, tj. Fisherov egzaktni test u slučaju da je očekivana vrijednost u barem jednom polju bila manja od 5. Za usporedbu kontinuiranih varijabli normalne distribucije korišten je t-test. Za usporedbu kontinuiranih varijabli koje nemaju normalnu distribuciju korišten je neparametrijski, Mann-Whitney test.

## 5. Rezultati

Tablica 1. Demografski podaci

	AKS		P vrijednost
	STEMI (n=563)	NSTEMI+UA (n=630)	
<b>Spol</b>			
<b>Muški</b>	404 (71,8%)	419 (66,5%)	0,05
<b>Ženski</b>	159 (28,3%)	211 (33,5%)	0,05
<b>Dob (godine)</b>	62 (54,73)	67 (59,76)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (24,30)	28 (26,31)	
< 19 (%)	2 (0,9%)	0 (0%)	
19-24 (%)	55 (24,8%)	41 (16%)	
25-29 (%)	103 (46,4%)	119 (46,5%)	
>30 (%)	62 (27,9%)	96 (37,5%)	
<b>Hipertenzija</b>	356 (65,1%)	521 (83,2%)	<0,0001
<b>Hiperlipidemija</b>	225 (43,4%)	364 (60,9%)	<0,0001
<b>Diabetes mellitus</b>	142 (25,4%)	160 (25,7%)	0,927
<b>Zatajivanje srca</b>	17 (3,5%)	67 (12,1%)	<0,0001
<b>Pušenje</b>	236 (44,9%)	157 (26,5%)	<0,0001
<b>Terapija unutar 2 tjedna prije hospitalizacije</b>			
<b>Aspirin</b>	96 (18,6%)	256 (44,4%)	<0,0001
<b>ACE-inhibitor</b>	176 (34,2%)	337 (56,9%)	<0,0001
<b>Beta blokator</b>	110 (21,4%)	303 (51%)	<0,0001
<b>Statini</b>	76 (14,7%)	252 (42,1%)	<0,0001

Od ukupno 1193 bolesnika, njih 563 je imalo dijagnozu STEMI, a 630 dijagnoze NSTEMI i nestabilnu anginu. U podskupini bolesnika sa STEMI bilo je 404 (71,8%) muškaraca i 159 (28,3%) žena, dok je u podskupini NSTEMI i nestabilna angina bilo 419 (66,5%) muškaraca i 211 (33,5%) žena. Medijan dobi ispitanika u STEMI podskupini iznosio je 62 (54,73) godine, dok je kod ispitanika s NSTEMI i nestabilnom anginom iznosio je 67 (59,76) godina. Medijan indeksa tjelesne težine (BMI) je kod prve skupine bio 27 (24,30) kg/m<sup>2</sup>, a kod druge 28 (26,31) kg/m<sup>2</sup>. Arterijsku hipertenziju imalo je ukupno 356 (65,1%) ispitanika u podskupini STEMI i 521 (83,2%) ispitanik u podskupini NSTEMI + nestabilna angina. Hiperlipidemija je utvrđena kod 225 (43,4%) bolesnika sa STEMI dijagnozom, dok je kod bolesnika s NSTEMI i nestabilnom anginom nađena kod 364 (60,9%) bolesnika. Hipertenzija i hiperlipidemija statistički su značajno češći komorbiditeti u podskupini ispitanika s NSTEMI i nestabilnom anginom. Šećerna bolest dijagnosticirana je kod 142 (25,4%) bolesnika iz STEMI podskupine i kod 160 (25,7%) bolesnika iz NSTEMI + nestabilna angina podskupine ( $p>0.05$ ). Zatajivanje srca je utvrđeno kod 17 (3,5%) ispitanika s dijagnozom STEMI, dok je kod ispitanika s dijagnozama NSTEMI + nestabilna angina zatajivanje srca utvrđeno kod 67 (12,1%) bolesnika ( $p>0.05$ ). U podskupini bolesnika sa srčanim zatajivanjem značajno su češće dijagnosticirani NSTEMI ili nestabilna angina. U podskupini bolesnika sa STEMI pušila su 236 (44,9%), a u skupini s NSTEMI i nestabilnom anginom 157 (26,5%) bolesnika. Statistički značajno više pušača bilo je u skupini bolesnika koji su preboljeli STEMI ( $p<0,0001$ ). Aspirin je u redovnoj terapiji uzimalo 96 (18,6%) STEMI bolesnika i 256 (44,4%) bolesnika u podskupini s NSTEMI i nestabilnom anginom. ACE-inhibitore je uzimalo 176 (34,2%) bolesnika sa STEMI dijagnozom i 337 (56,9%) bolesnika s dijagnozama NSTEMI i nestabilna angina. Na terapiji beta blokatorima bilo je 110 (21,4%) bolesnika u prvoj (STEMI) skupini i 303 (51%) ispitanika u drugoj skupini (NSTEMI i nestabilna angina), dok je na terapiji statinima bilo 76 (14,7%)

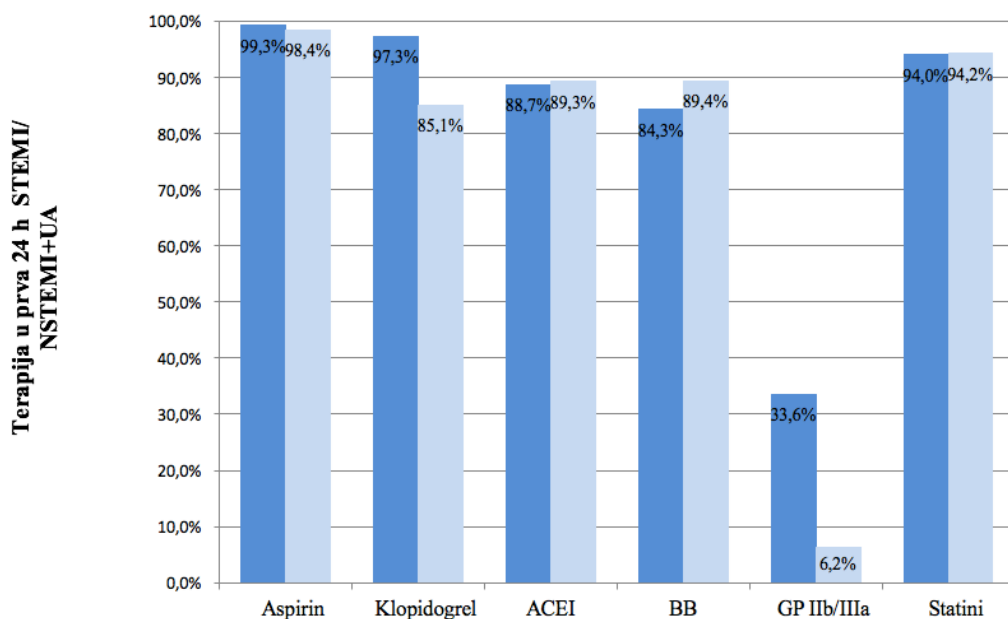
bolesnika iz STEMI podskupine i 252 (42,1%) bolesnika iz podskupine NSTEMI i nestabilna angina. Bolesnici liječeni bilo kojim od navedenih lijekova u razdoblju prije epizode AKS-a, značajno su češće imali NSTEMI ili nestabilnu angina u usporedbi sa podskupinom bolesnika sa STEMI.

**Tablica 2.** Terapija primijenjena unutar prva 24 h nakon AKS-a

	AKS		
	STEMI	NSTEMI+UA	P vrijednost
	(n=563)	(n=630)	
<b>Aspirin</b>	549 (99,3%)	613 (98,4%)	0,164
<b>Klopidogrel</b>	534 (97,3%)	514 (85,1%)	<0,0001
<b>ACE-inhibitor</b>	487 (88,7%)	552 (89,3%)	0,738
<b>Beta blokator</b>	462 (84,3%)	549 (89,4%)	0,01
<b>GP IIb/IIIa</b>	170 (33,6%)	34 (6,2%)	<0,0001
<b>Statini</b>	517 (94%)	585 (94,2%)	0,883

Unutar prva 24 sata nakon AKS-a, aspirin je primijenjen kod 549 (99,3%) bolesnika sa STEMI dijagnozom i kod 613 (98,4%) bolesnika s dijagnozama NSTEMI i nestabilna angina. Klopidogrel je primilo 534 (97,3%) bolesnika iz STEMI podskupine i 514 (85,1%) bolesnika iz NSTEMI + nestabilna angina podskupine. ACE-inhibitori su primijenjeni kod 487 (88,7%) bolesnika iz prve skupine (STEMI), dok je u drugoj skupini (NSTEMI + nestabilna angina) primijenjen kod 552 (89,3%) bolesnika. Liječenje beta blokatorima u prvih 24h nakon AKS-a

započeto je kod ukupno 462 (84,3%) bolesnika iz STEMI podskupine te kod 549 (89,4%) bolesnika iz podskupine NSTEMI + nestabilna angina. Liječenje inhibitorima GP I Ib/IIIa primijenjeno je kod 170 (33,6%) bolesnika s dijagnozom STEMI i kod 34 (6,2%) bolesnika s dijagnozama NSTEMI + nestabilna angina, dok je liječenje statinima primijenjeno kod 517 (94%) bolesnika s dijagnozom STEMI te kod 585 (94,2%) bolesnika s dijagnozama NSTEMI + nestabilna angina. Kod bolesnika s dijagnozom STEMI je statistički značajno učestalija primjena klopidogrela i inhibitora GP I Ib/IIIa, dok kod ostalih lijekova nije bilo razlika u učestalosti primjene prema podskupinama bolesnika.



**Slika 2.** Terapija primijenjena unutar prva 24 h nakon AKS-a

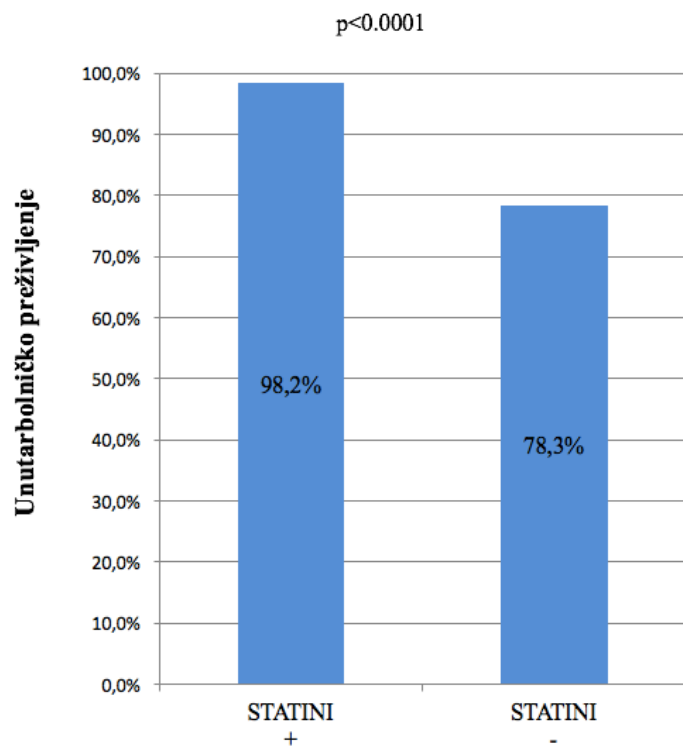


**Tablica 3.** Terapija statinima unutar prva 24 h nakon AKS-a

	AKS		
	Statini + (n=1102; 94,1%)	Statini - (n=69; 5,9%)	P vrijednost
<b>Spol</b>			
<b>Muški</b>	768 (69,7%)	42 (60,9%)	0,124
<b>Ženski</b>	334 (30,3%)	27 (39,1%)	0,124
<b>Dob (godine)</b>	64 (56,75)	68 (58,81)	0,090
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28 (25,31)	28 (25,31)	0,777
<b>Hipertenzija</b>	817 (75,2%)	47 (69,1%)	0,260
<b>Hiperlipidemija</b>	558 (54%)	27 (40,3%)	0,030
<b>Diabetes mellitus</b>	277 (25,4%)	21 (30,4%)	0,355
<b>Kreatinin (μmol/L)</b>	100 (87,117)	106 (92,128)	0,065
<b>LVEF (%)</b>	53 (45,60)	50 (41,60)	0,313
<b>Zatajivanje srca</b>	79 (8,2%)	4 (6,3%)	0,576
<b>Pušenje</b>	363 (34,8%)	25 (38,5%)	0,549
<b>Unutarbolnička smrtnost</b>	20 (1,8%)	15 (21,7%)	<0,0001

Ukupan broj bolesnika koji su primili statine u prvih 24h nakon AKS-a jest 1102 (94,1%), 768 (69,7%) muškaraca i 334 (30,3%) žena, dok 69 (5,9%) bolesnika, 42 (60,9%) muškarca i 27 (39,1%) žena, nije primilo statine u navedenom vremenskom razdoblju. Medijan dobi iznosio

je 64 (56,75) godina u prvoj skupini bolesnika (statini +), a 68 (58,81) godina u drugoj skupini ispitanika (statini -), dok je medijan indeksa tjelesne težine (BMI) kod obje skupine iznosio 28 (25,31) kg/m<sup>2</sup>. Ukupno 817 (75,2%) bolesnika u skupini bolesnika kod kojih su primijenjeni statini u prvih 24h nakon AKS-a boluje od arterijske hipertenzije, dok je kod bolesnika kod kojih nisu primijenjeni statini ukupno udio bolesnika sa arterijskom hipertenzijom neznajno manji 47 (69,1%) (p=0,260). Značajno više bolesnika (558 (54%), 27 (40,3%), p=0,03) iz prve skupine (statini +) boluje od hiperlipidemije. Šećerna bolest prisutna je kod 227 (25,4%) bolesnika iz prve i 21 (30,4%) bolesnika iz druge skupine. Medijan kreatinina iznosio je 100 (87,117) μmol/L u skupini bolesnika kod kojih su primijenjeni statini u prvih 24h, dok je u skupini bolesnika kod kojih nisu primijenjeni statini iznosio 106 (92,128) μmol/L. Medijan istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) bio je 53 (45,69)% u prvoj skupini ispitanika (statini +), a 50 (41,60)% u drugoj skupini (statini -) (p=0,313). Zatajivanje srca utvrđeno je kod 79 (8,2%) bolesnika koji su primili statine i kod 4 (6,3%) bolesnika koji nisu primili statine u prvih 24h nakon AKS-a (p=576). Pušenje je utvrđeno kod 363 (34,8%) bolesnika iz prve skupine i kod 25 (38,5%) bolesnika iz druge skupine. Unutarbolnička smrtnost bila je statistički značajno veća u podskupini bolesnika kod kojih nisu primijenjeni statini u prvih 24h nakon AKS (1,8% vs 21,7%, p<0,001) (Slika 3).



**Slika 3.** Unutarbolničko preživljenje u podskupinama bolesnika kod kojih jesu/nisu primijenjeni statini u prva 24h nakon AKS-a

**Tablica 4.** Univarijabilna binarna regresijska analiza

	<b>OR</b>	<b>P vrijednost</b>	<b>Interval pouzdanosti 95 %</b>
<b>Dob</b>	1,092	<b>&lt;0,001</b>	1,059-1,125
<b>Spol</b>	2,515	<b>0,002</b>	1,291-4,547
<b>Početak boli</b>		<b>0,034</b>	
<b>Početak boli 1</b>	0,788	0,530	0,375-1,657
<b>Početak boli 2</b>	0,972	0,949	0,405-2,334
<b>Početak boli 3</b>	0,354	0,128	0,078-1,603
<b>Početak boli 4</b>	0,15	<b>0,003</b>	0,042-0,532
<b>Tip AKS-a</b>		0,099	
<b>AKS tip 1</b>	2,768	0,111	0,793-9,667
<b>AKS tip 2</b>	3,644	<b>0,035</b>	1,094-12,136
<b>Srčana frekvencija pri početku simptoma</b>	1,028	<b>0,001</b>	1,011-1,044
<b>Krvni tlak pri početku simptoma</b>	0,968	<b>&lt;0,001</b>	0,953-0,983
<b>Znakovi ishemije u EKG-u</b>	4,138	<b>0,018</b>	1,267-13,509
<b>Blok grane pri početku simptoma</b>	0,277	<b>0,007</b>	0,11-0,699
<b>Obiteljska anamneza KVB</b>	0,276	<b>0,041</b>	0,08-0,95
<b>Diabetes mellitus</b>	3,524	<b>&lt;0,001</b>	1,907-6,513
<b>Hiperlipidemija</b>	0,545	<b>0,070</b>	0,283-1,05
<b>Indeks tjelesne težine (BMI)</b>	0,87	<b>0,009</b>	0,784-0,966
<b>Anamneza kroničnog bubrežnog zatajivanja</b>	2,21	0,068	0,943-5,177
<b>Druga antitrombocitna terapija</b>	2,767	<b>0,009</b>	1,29-5,937

<b>BB 2 tjedna prije AKS-a</b>	2,054	<b>0,041</b>	1,029-4,14
<b>Kreatinin</b>	1,004	<b>&lt;0,001</b>	1,002-1,006
<b>Kreatin kinaza (CK)</b>	1	0,053	1-1
<b>Najviša vrijednost kreatin kinaze (CK)</b>	1	<b>&lt;0,001</b>	1-1
<b>Revaskularizacija</b>	4,451	<b>0,010</b>	1,438-13,778
<b>Pozivanje HMP</b>	4,225	<b>0,008</b>	1,468-12,158
<b>Zaustavljanje u lokalnoj bolnici</b>	0,324	<b>0,039</b>	0,111-0,945
<b>LVEF</b>	0,892	<b>&lt;0,001</b>	0,856-0,929
<b>LVEF 1</b>	3,468	<b>0,130</b>	0,694-17,337
<b>LVEF 2</b>	6,557	<b>0,042</b>	1,075-40,008
<b>LVEF 3</b>	33,962	<b>&lt;0,001</b>	8,924-129,249
<b>BB unutar prva 24 h</b>	0,452	0,056	0,2-1,021
<b>Statini unutar prva 24 h</b>	0,066	<b>&lt;0,001</b>	0,032-0,137

Univarijabilnom binarnom regresijskom analizom istražili smo utjecaj pojedinih kliničkih parametara na ishod, odnosno unutarbolničko preživljenje, bolesnika s AKS-om. Analiza je pokazala da su dob, spol, početak boli, srčana frekvencija, krvni tlak te blok grane pri početku simptoma, znakovi ishemije u EKG-u, obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti, anamneza šećerne bolesti, hiperlipidemije te srčanog zatajivanja, indeks tjelesne težine, vrijednosti kreatinina i kreatin kinaze, beta blokatori u terapiji 2 tjedna prije AKS-a, istisna frakcija lijeve klijetke, revaskularizacija, pozivanje hitne medicinske pomoći, zaustavljanje u lokalnoj bolnici te primjena statina unutar prva 24 h statistički značajno povezani s ishodom.

**Tablica 5.** Multivarijabilna binarna regresijska analiza

	<b>OR</b>	<b>P vrijednost</b>	<b>Interval pouzdanosti 95%</b>
<b>Spol</b>	6,288	0,165	0,469-84,248
<b>Dob</b>	1,207	0,071	0,984-1,481
<b>BMI</b>	0,816	0,319	0,546-1,218
<b>Hiperlipidemija</b>	3,069	0,395	0,232-40,610
<b>Diabetes mellitus</b>	1,469	0,798	0,077-28,079
<b>Kreatinin</b>	1,014	0,032	1,001-1,026
<b>LVEF</b>	0,773	0,022	0,620-0,964
<b>Statini unutar prva 24 h</b>	0,014	0,038	0,000-0,795

U model multivarijabilne regresijske analize uvršteni su parametri koji su se pokazali statistički značajni u univarijabilnoj regresiji. Model je pokazao da je vjerojatnost unutarbolničke smrtnosti bila značajno niža u podskupini bolesnika kod kojih su primjenjeni statini u prva 24 sata nakon AKS (1104 bolesnika. OR 0,014, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,000 - 0,795, p=0,038). Starija životna dob. viša vrijednost kreatinina i niža e젝cijska frakcija lijeve klijetke također su povezani sa značajno većom vjerojatnošću za unutarbolničku smrt.

## 6. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje i sekundarnu prevenciju AKS-a i potvrđuju koristi rane statinske terapije nakon AKS-a.<sup>8</sup> Rani period nakon AKS-a predstavlja kritično razdoblje koronarne bolesti srca, uz visoki rizik ponavljanja događaja te smrti.<sup>33</sup> U dosada provedenim studijama nije točno definiran vremenski okvir primjene statina nakon AKS-a, unutar kojeg bi ishodi liječenja bili optimalni.<sup>26</sup> U ovom istraživanju rana primjene statina, definirana vremenom do 24 h nakon AKS-a, značajno je utjecala na smanjenje unutarbolničke smrtnosti.

Martinez G i suradnici<sup>23</sup> su istraživali isti period, odnosno primjenu statina unutar prvih 24 sata nakon AKS-a i njihovi rezultati o smanjenju unutarbolničke smrtnosti su se pokazali granično značajnim.

Međutim, Vale N i suradnici<sup>33</sup> utvrđuju da primjena statinske terapije unutar prvih 14 dana nakon AKS-a ne snižava stopu smrtnosti, infarkta miokarda ili moždanog udara u periodu od 4 mjeseca, no smanjuje pojavu nestabilne angine u istom periodu. Spomenuti pregled je uključivao 18 studija s ukupno 14 303 bolesnika. Tu razliku u rezultatima je moguće objasniti širokim vremenskim intervalom statinske primjene u navedenom pregledu.

Navarese EP i suradnici<sup>34</sup> u meta-analizi studija o korisnosti statinske terapije ovisno o vremenu primjene nakon AKS-a potvrđuju povezanost boljih kliničkih ishoda sa što ranijom primjenom statina, što je u skladu s rezultatima dobivenim u ovom radu. U toj meta-analizi uključeno je 20 studija s ukupno 8 750 bolesnika i analizirani su klinički ishodi kod skupina bolesnika kod kojih su statini primijenjeni prije, odnosno nakon PCI-a te kod skupina bolesnika kod kojih nisu primijenjeni statini. Stopa infarkta miokarda nakon 30 dana od ACS-a se pokazala značajno nižom u statinskoj skupini u odnosu na skupinu bez statinske terapije, a također je ustanovljen i trend smanjenja smrtnosti ( $p=0,06$ ). Unutar statinske skupine

statistički značajno nižu stopu infarkta miokarda, imala je podskupina bolesnika kod kojih su statini primijenjeni prije PCI-a u odnosu na one kod kojih su primijenjeni poslije.

Angeli F i suradnici <sup>35</sup> su u preglednom radom usporedili rezultate dobivene iz deset randomiziranih kliničkih pokusa u kojima se evaluirala smrtnost nakon jednog mjeseca poslije hospitalizacije zbog AKS-a, kod skupine bolesnika kod kojih je primijenjeno rano liječenje statinima, u odnosu na one kod kojih je primijenjeno standardno liječenje (primjena statina prije otpusta iz bolnice). Ranom primjenom statina smatrala se primjena unutar prva 72 sata od hospitalizacije. Uključena su 8052 bolesnika i utjecaj statinske terapija na mortalitet se nije pokazao značajnim. Međutim, kada su bolesnici podijeljeni u tri skupine prema vremenu primjene statina, na prvi, drugi i treći dan poslije hospitalizacije, utvrđeno jest da statini smanjuju smrtnost ukoliko se primjene tijekom prvog dana, ali ne ako se primjene tek tijekom drugog ili trećeg dana. Ovi rezultati o povoljnom djelovanju statina primijenjenih unutar prva 24 h nakon AKS-a su u skladu s rezultatima dobivenim ovim istraživanjem te također ukazuju na važnost što ranije primjene statinske terapije s ciljem poboljšanja kliničkih ishoda.



## 7. Zaključci

1. Rana primjena statina u prva 24 sata nakon akutnog koronarnog sindroma značajno smanjuje unutarbolničku smrtnost (1104 bolesnika. OR 0,014, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,000 - 0,795,  $p=0,038$ ).
2. Starija dob ( $p=0,008$ ), viša vrijednost kretinina ( $p=0,015$ ) i niža e젝cijska frakcija lijeve klijetke ( $p=0,013$ ), također su povezani s većom vjerojatnošću za unutarbolničku smrt nakon akutnog koronarnog sindroma.
3. S obzirom da su analizirani ishodi unutarbolničke smrtnosti, potrebno je nastaviti dalje praćenje bolesnika kako bi se utjecaj rane primjene statina unutar prva 24 sata nakon AKS-a mogao potvrditi tijekom duljeg vremenskog perioda.

## Literatura

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, i sur. 2012 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33, 2569–2619.
2. Vrhovac B. i suradnici (2008), Akutni koronarni sindrom, Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak
3. Kumar P, Clark M. editors. (2012) Kumar and Clark Clinical Medicine, 8th ed. Edinburgh, Saunders
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borgeri MA, i sur. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2569-2619.
5. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E i sur. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90:248 – 253.
6. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012 – 1017.
7. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K i sur. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated highrisk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126: 461 – 469.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267-315.
9. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrić A, i sur. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.

JAMA 1999;281:707–713.

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, i sur. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252 – 2257.
12. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552 – 556.
13. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, i sur. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922 – 2932.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
15. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, i sur. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358: 527 – 533.
16. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, i sur. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation* 2009;120: 2577 – 2585.
17. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, i sur. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143–2150.
18. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ ur. (2011), *Temeljna i klinička farmakologija*,

Zagreb, Medicinska naklada

19. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, i sur. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, i sur. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:533 – 535.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
22. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, i sur. 2011 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
23. Martinez G, Rigotti A, Acevedo M, Navarrete C, Rosales J, Giugliano RP, i sur. Cholesterol levels and the association of statins with in-hospital mortality of myocardial infarction patients insights from a Chilean registry of myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2013 Jun; 36(6):305-11.
24. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, i sur. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology* Oct 2011, 58 (16) 1664-1671.
25. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, i sur. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-1316.
26. Rosa GM, Carbone F, Parodi A, Massimelli EA, Brunelli C, Mach F, i sur. Update on the efficacy of statin treatment in acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(5):501-15.

27. Bugiardini R, Badimon L; ISACS-TC Investigators and Coordinators. The International Survey of Acute Coronary Syndromes in Transitional Countries (ISACS-TC): 2010-2015. *Int J Cardiol.* 2016 Aug;217 Suppl:S1-6.
28. <http://isacs-ct.cineca.org/>
29. Cenko E, Ricci B, Kedev S, Vasiljević Z, Dorobantu M, Gustiene O. Invasive versus conservative strategy in acute coronary syndromes: The paradox in women's outcomes. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:1110-5.
30. Vasiljević-Pokrajčić Z, Mickovski N, Davidović G, Asanin M, Stefanović B, Krljanac G. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2016 Aug;217 Suppl:S27-31.
31. Ricci B, Manfrini O, Cenko E, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S. Primary percutaneous coronary intervention in octogenarians. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:1129-35.
32. Cenko E, Ricci B, Kedev S, Kalpak O, Călmăc L, Vasiljević Z. The no-reflow phenomenon in the young and in the elderly. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:1122-8.
33. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz, GG, de Lemos, J, Colivicchi, F, den Hartog, i sur. (2014). Statins for acute coronary syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD006870.
34. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, i sur. (2014). Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 113(10), 1753–1764.
35. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Verdecchia P. Very early initiation of statin therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Acute Card Care.* 2012;14(1):34-9.

## **Zahvale**

Najljepše zahvaljujem svom mentoru akademiku Davoru Miličiću na pruženoj prilici, uloženom trudu i vremenu, savjetima, pomoći i podršci tijekom izrade diplomskog rada te na profesionalnom i stručnom vođenju kroz pisanje istog.

Zahvaljujem također Dori Fabijanović, dr.med i Nini Jakuš, dr.med. na uloženom trudu, strpljenju, korisnim savjetima i nesebičnoj pomoći pri izradi ovog rada.

Naposljetku zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom cijelog studija.

## **Životopis**

Rodena sam 16.02.1990. god. u Dubrovniku.

Završila sam "Opću gimnaziju Dubrovnik" te zatim upisala Medicinski fakultet.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.