Cirkulirajući neuregulin-1β kao pretkazatelj patološke ventrikulske remodelacije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom

Vinter, Ozren

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:986312

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ozren Vinter

Cirkulirajući neuregulin-1β kao pretkazatelj patološke ventrikulske remodelacije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ozren Vinter

Cirkulirajući neuregulin-1β kao pretkazatelj patološke ventrikulske remodelacije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Matias Trbušić

Veliko hvala svim mojim kolegama i suradnicima na Klinici za bolesti srca i krvnih žila na njihovoj nesebičnoj pomoći i poticanju.

Hvala mojim roditeljima i sestri Ireni na njihovoj podršci i ljubavi.

Najveća hvala mojoj supruzi Martini i djeci, Karlu i Katji, na njihovom strpljenju i na tome što mi svakodnevno obogaćuju život. Ovaj doktorat je posvećen njima.

POPIS KRATICA

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

ANG-1 – angiopoietin

ANP – atrijski natriuretski faktor

ARB – blokatori receptora angiotenzina

Areg – amphiregulin

AT-1R – angiotenzin II tip 1 receptor

AT-2R – angiotenzin II tip 2 receptor

AUC – površina ispod krivulje

BHK – miozin teškog lanca

BMI - indeks tjelesne mase

BMS – stent koji ne otpušta lijek

BNP – moždani natriuretski peptid

BTC – betacelulin

CRT – resinkronizacijska terapija srca

CTO – kronična totalna okluzija

DES – stent koji otpušta lijek

EDV - volumen na kraju dijastole

EF - ejekcijska frakcija

EGF - epidermalni faktor rasta

EGFR –receptor epidermalnog faktora rasta

eNOS – endotelna sintetaza dušikovog oksida

ErbB - virusni onkogen eristoblastične leukemije

Ereg – epiregulin

ERK2 - izvanstanične signalom regulirane kinaze

ESC – Europsko kardiološko društvo

ESV –volumen na kraju sistole

GLS – globalna longitudinalna deformacija

HBEGF –heparin vezajući epidermalni čimbenik rasta

HER - heregulinski receptori

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom

HLP – dislipidemija

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1

IM - infarkt miokarda

JAK-STAT - Janus kinaza - signalni aktivator transkripcijskog faktora

KZS – kronično srčano zatajivanje

LV - lijevi ventrikul

LVEDi – indeksirani volumen lijevog ventrikula na kraju dijastole

LVEDP – tlak u lijevom ventrikuliu na kraju dijastole

LVESVi - indeksirani volumen lijevog ventrikula na kraju sistole

MAPK – mitogen aktivirane protein kinaze

MMP - metaloproteinaze matriksa

MRA- antagonisti mineralokortikoidnih receptora

NRG – neuregulin

NRG-1 - neuregulin-1

NT-proBNP – N kraj prekursora moždanog natriuretskog peptida

NYHA – udruženje srca New Yorka

PCI – perkutana koronarna intervencija

PI3K - fosfatidil 3-kinaza

pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SAD - Sjedinjene Američke Države

SH2 - src homologija 2

STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice

SŽS – središnji živčani sustav

TGF-alfa - transformirajući čimbenik rasta-alfa

TIMP - tkivni inhibitori metaloproteinaza

TTE - transtorakalna ehokardografija

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

ZS - zatajivanje srca

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Mehanizmi nepovoljnog remodeliranja ventrikula 1

1.1.1. Rane stanične promjene 1

1.1.2. Kasne stanične promjene 2

1.1.3. Promjene u izvanstaničnom matriksu 2

1.1.4. Neurohormonalna regulacija 3

1.2. HER receptori i neuregulinski glasnički sustav 4

1.2.1. Vrste i struktura HER receptora 4

1.2.2. Receptorska regulacija 8

1.2.3. Biologija HER2 u srčanom razvoju 9

1.2.4. Neuregulin -1 (NRG-1) 11

1.3. Slikovne metode u patološkom ventrikulskom remodeliranju 13

1.4. Terapijske mogućnosti sprečavanja nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja i usmjeravanja u povoljnu modelaciju lijevog ventrikula 14

1.4.1. Tromboliza i revaskularizacija 14

1.4.2. PCI i revaskularizacija 14

1.4.3. Inhibitori angiotenzinkonvertirajućeg enzima/Blokatori angiotenzinkih receptora 16

1.4.4. β-blokatori 17

1.4.5. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora 17

1.4.6. Resinkronizacijska terapija srca 18

2. HIPOTEZA 19

3. CILJEVI 20

4. MATERIJALI I METODE 21

4.1. Bolesnici 21

4.2. Praćenje 21

4.3. Biokemijska analiza 22

4.4. Ehokardiografija 22

4.5. Koronarografija 22

4.6. Statistička analiza 23

5. REZULTATI 25

5.1. Deskriptivna statistika 25

5.2. Univarijatna analiza 26
5.3. Univarijatna analiza NRG-1β i NTproBNP-a 33
5.4. ROC analiza 37
5.5. Multivarijatni model 47
6. RASPRAVA 55
6.1. Vrijednost neuregulina kao nezavisnog prediktora 55
6.2. Pregled ehokardiografski parametara i remodeliranja 58
6.3. Pregled čimbenika rizika i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja 59
6.4. Regresijska jednadžba 60
6.5. Ograničenja istraživanja 61
7. ZAKLJUČAK 62
8. SAŽETAK 63
9. SUMMARY 65
10. POPIS LITERATURE 66
11. KRATKA BIOGRAFIJA 78

1. UVOD

Zatajivanje srca (ZS) je vodeći uzrok obolijevanja i smrti u svijetu. Prema najnovijim procjenama očekuje se porast prevalencije sa 6 na 8 milijuna oboljelih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (1). Aterosklerotska bolest koronarnih arterija je glavni patofiziološki uzrok infarkta miokarda (IM) i najčešći uzrok ZS u SAD-u. U Hrvatskoj su bolesti srca i krvožilnog sustava 2017. uzrokovale 12.9% svih hospitalizacija, odnosno 21.5% svih hospitalizacija u bolesnika starijih od 60 godina (2). Kako sve veći broj bolesnika, zahvaljujući napretcima u liječenju IM, preživljava i duže živi nakon preboljelog IM, incidencija i prevalencija ZS nakon IM nastavlja rasti. Razvoj ZS fenotipa u ovih bolesnika proizlazi iz kompleksne, progresivne molekularne i stanične transformacije pod nazivom „remodeliranje ventrikula“. Remodeliranje ventrikula su prvi puta opisali Tennant i Wiggers, a uključuje dilataciju ventrikula, formiranje ožiljka i geometrijske promjene u strukturi odnosno obliku lijevog ventrikula (iz elipsoidnog oblika u kuglu), a vođeno je, dijelom, neurohormonalnim putevima (3). Osnovna terapija ZS, temeljena na dokazima, usmjerena je na te neurohormonalne puteve kako bi se spriječila nepovoljna remodelacija te potakla pozitivna, odnosno reverzna, remodelacija s ciljem povećanja pozitvnih ishoda u populaciji s preboljelim IM.

1.1. Mehanizmi nepovoljnog remodeliranja ventrikula

1.1.1. Rane stanične promjene

Remodeliranje počinje s akutnim infarktom miokarda, koji dovodi do oštećenja i smrti miocita, ali uključuje i grupu progresivnih promjena koje zahvaćaju infarcirano i neinfarcirano područje miokarda. Rane promjene se mogu zamjetiti nekoliko sati do dana nakon IM. Nekroza miokarda rezultira priljevom upalnih stanica u zahvaćeno tkivo, uključujući makrofage i druge stanice koje prezentiraju antigen (4). Ovi se procesi događaju rano, otprilike 3-4 dana po razvoju akutnog infarkta miokarda. Priljev ovih upalnih stanica dovodi do uništenja kolagenske strukture koja pomaže održavati oblik ventrikula (5), što dovodi do regionalnog stanjenja i dilatacije miokarda u zahvaćenim područjima (6). Tijekom ovog razdoblja, fibroblasti ulaze u područje ozlijeđenog miokarda i započinju s odlaganjem nove kolagenske matrice koja pridonosi razvoju ožiljka u ranom post-infarktnom razdoblju.

1.1.2. Kasne stanične promjene

Nekoliko tjedana do mjeseci po preboljelom infarktu, viabilni miokard prolazi kroz nekoliko promjena. Uslijed povećanog opterećenja miokarda koji nije zahvaćen ishemijom, prvenstveno dolazi do ekscentrične hipertrofije lijevog ventrikula (LV) što potencira daljnju dilataciju šupljine LV (7,8). Ova zbivanja su ispočetka kompenzatorna i usmjerena su prema očuvanju minutnog volumena srca. Međutim, kako vrijeme prolazi ove promjene povećavaju veličinu LV što uzokuje daljnje povećanje opterećenja stijenki LV i uzrokuje kasniju dilataciju. Porastom volumena LV na kraju sistole i kraju dijastole (eng. end-systolic volume ESV, end-diastolic volume EDV) povećava se potrošnja kisika u miokardu uslijed povećanog punjenja (eng. preload) što dodatno povećava rizik od ishemije u neinfarciranim područjima (9). Nadalje, dilatacija LV može uzrokovati daljnje hemodinamske promjene poput sekundarne, odnosno ishemijske mitralne insuficijencije (10). Kako kontraktilnost miokarda ne može pratiti povećanje volumena punjenja LV (uslijed gubitka miocita i stanjenja stijenki LV) dolazi do porasta ESV što uzrokuje pad, odnosno redukciju istisne frakcije lijevog ventrikula (eng. ejection fraction, EF). Navedeni slijed događaja ima centralnu ulogu u razvoju ishemijom uzrokovane dilatacijske kardiomiopatije.

1.1.3. Promjene u izvanstaničnom matriksu

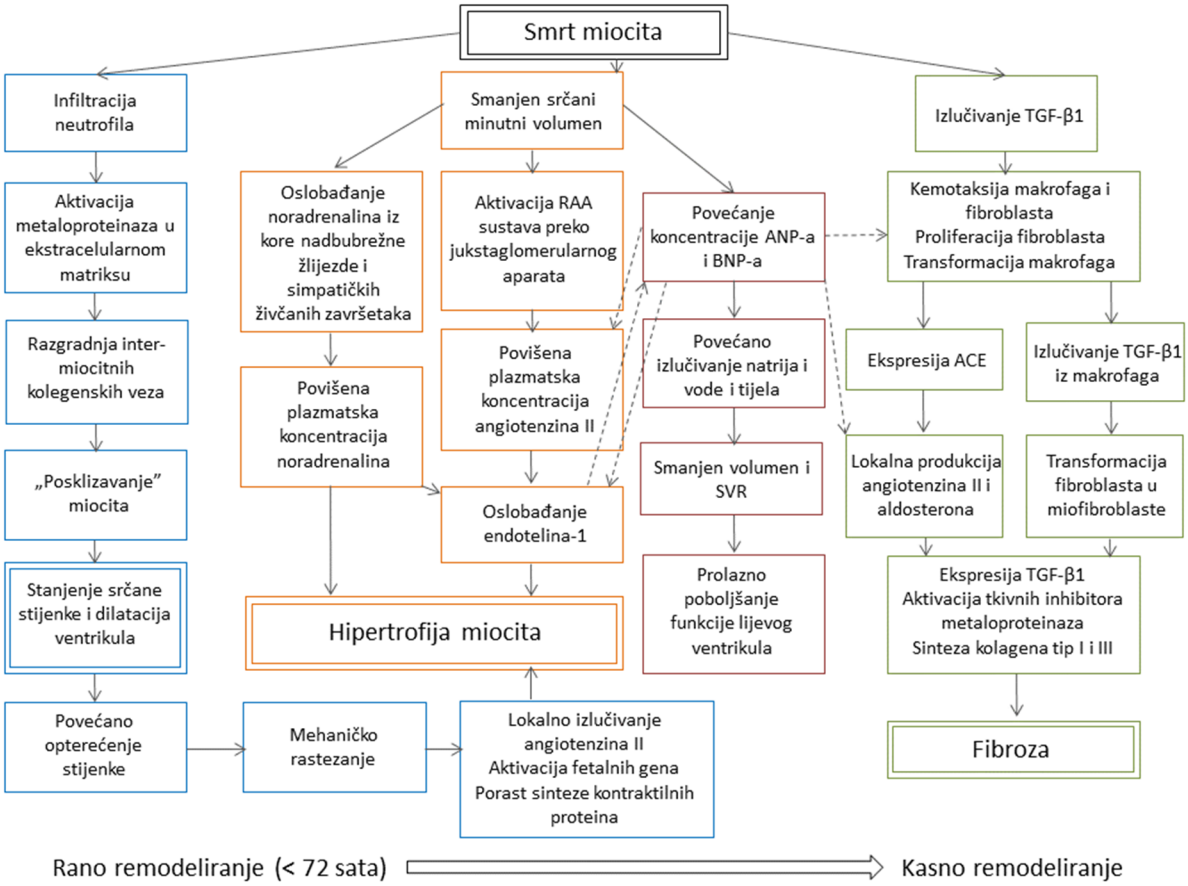
Izvanstanični matriks okružuje srčane miocite i odgovoran je za formiranje stanične strukture koja održava oblik i geometriju LV. U izvanstaničnom matriksu odvija se kompleksna interakcija između staničnih komponenti poput fibroblasta, kolagena, metaloproteinata matriksa (eng. matrix metalloproteinases, MMP) i molekula koje priliježu uz površinu stanica. Izvanstanični matriks se aktivno mjenja tijekom nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja kroz interakciju, odnosno balans MMP-a i njihovih inhibitora (eng. tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). U životinjskim modelima IM, nakon ligacije koronarne arterije, razine kolagenaza i MMP-a su naglo porasle nakon dva dana, a vršnu vrijednost postigle nakon 7 dana. U istom istraživanju zabilježen je i nagli porast TIMPs-a, koji su vršnu vrijednost dosegli nakon dva dana (5). Slični rezultati zapaženi su i u malom istraživanju koje je uspoređivalo bolesnike s preboljelim infarktom miokarda i kontrolnom skupinom uparenom po dobi (11). Regulacija aktivnosti MMP-a i TIMPs-a je koordinirana na transkripcijskom i translacijskom nivou čitavim nizom čimbenika transkripcije i enzima. Nadalje, na regulaciju ovih puteva može utjecati neurohormonalna aktivacija, prvenstveno djelovanjem renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). Angiotenzin II aktivira čimbenike transkripcije što dovodi do proizvodnje kolagena tipa I i aktivira antiapoptotične čimbenike koji doprinose hipertrofiji (12). Zaključno, ventrikularna

remodelacija je posljedica složene interakcije staničnih promjena u kombinaciji s transformacijom izvanstaničnog matriksa pod neurohormonalnom kontrolom.

1.1.4. Neurohormonalna regulacija

Neurohormoni su ključni u regulaciji zbivanja koje dovode do nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja te su time ključne mete farmakološke terapije kojom se želi spriječiti nepovoljno ventrikulsko remodeliranje te potenciranje pozitivnog, reverznog remodeliranja ventrikula. Glavne kardioregulativne hormonalne kaskade uključene u remodeliranje LV-a su simptatički živčani sustav (SŽS) te RAAS (13).

SŽS određuje beta adrenergički tonus sa ciljem povećanja srčane frekvencije i udarnog volumena. Iako su te mjere kratkoročno kompenzatorne, produljena simpatička aktivacija može imati pogubne učinke na LV. U modelu transgenskih miševa s povećanom ekspresijom β1-A receptora, povećana stimulacija ispočetka povećava učinak srčanog rada (eng. cardiac output, CO), ali u produženoj stimulaciji dovodi do hipertrofije (uz apoptozu i fibrozu) i ZS (14). Konkretno, produžena pojačana aktivnost SŽS-a dovodi do smanjene učinkovitosti spoja ekscitacija-kontrakcija (15) te promovira apoptozu (16). Nadalje, kronična katekolaminska aktivnost može biti neovisni uzrok redukcije srčane funkcije, pojačane fibroze te inducirati oksidativno oštećenje miokarda (17). Također, kronična stimulacija SŽS promovira aktivaciju RAAS-a, potencirajući negativne učinke angiotenzina II kao i nepovoljno remodeliranje ventrikula uzrokovano RAAS-om. U jednom istraživanju provedenom na štakorima, u neinfarciranim dijelovima miokarda, nakon ligacije koronarnih arterija, izmjerene su znatno povišene razine angiotenzina (18). Nepovoljan učinak RAASa na ventrikulsko remodeliranje najvećim dijelom je uzrokovano povećanom ekspresijom angiotenzina II – u istraživanju na štakorima zabilježena je povećana intersticijska i perivaskularna količina kolagena nakon davanja kontinuirane infuzije angiotenzina II (19). Nadalje, angiotenzin II ima direktan citotoksični učinak na miocite što dovodi do ubrzanja apoptoze i promovira staničnu hipertrofiju. Glavni nepovoljan učinak angiotenzina II proizlazi iz interakcije angitenzina II, odnosno njegovim vezanjem s angiotenzin II tip 1 receptorom (AT-1R). S druge strane, signalizacija koju angiotenzin II ostvaruje vežući se za angiotenzin II tip 2 receptor (AT-2R) ima suprotan učinak, odnosno ima kardioprotektivno djelovanje što otvara zanimljive terapijske mogućnosti (20) .



Slika 1.1. Shematski prikaz mehanizama patološkog ventrikulskog remodeliranja. Preuzeto i prevedeno s: Martin G. St. John Sutton. Circulation, 2008. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction , Volume: 101, Issue: 25, Pages: 2981-2988, DOI: (10.1161/01.CIR.101.25.2981)

1.2. HER receptori i neuregulinski glasnički sustav

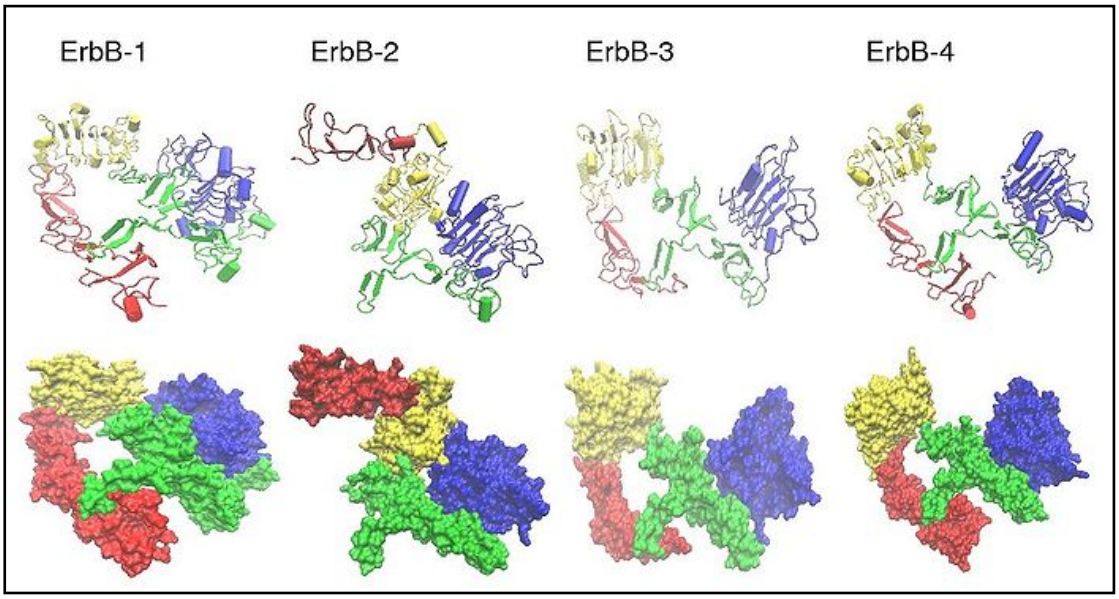
1.2.1. Vrste i struktura HER receptora

Heregulinski receptori (HER) odnosno obitelj receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) je skupina proteina koja se sastoji od četiri strukturno povezana receptora s funkcijom tirozin kinaze (RTK). Receptori se još nazivaju i ErbB, što je izvedenica iz imena virusnih onkogena za koje su ti receptori homologni (virusni onkogen eritroblastične leukemije, eng. Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene). HER receptori se normalno nalaze na stanicama različitih tkiva epitelnog, mezenhimalnog i neuralnog porijekla u kojima su uključeni u kontrolne mehanizme raznih bioloških procesa poput proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze. Imaju važnu ulogu tijekom rasta i razvoja brojnih organa, uključujući srce, mliječne žlijezde i središnji živčani sustav. Osim toga, njihova ekspresija je

poremećena u mnogim karcinomima poput dojke, jajnika, mozga i prostate te su često povezani s lošijom prognozom bolesti. Nedovoljna HER/ErbB signalizacija u ljudi povezana je s razvojem neurodegenerativnih bolesti, poput multiple skleroze i Alzheimerove bolesti (21). U miševa gubitak signala bilo kojeg člana HER/ErbB obitelji receptora rezultira u embrionalnom letalitetu s nedostatkom organa, najčešće pluća, kože, srca i mozga.

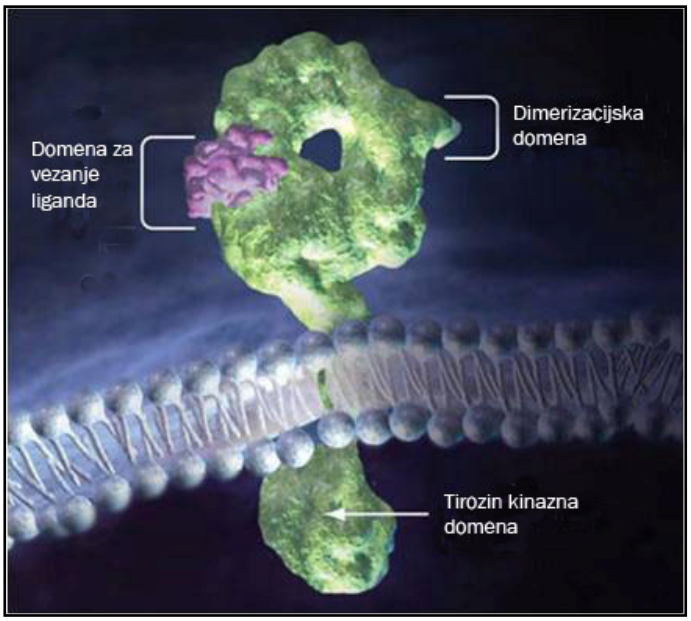
HER/ErbB obitelj receptora sastoji se od četiri člana:

- receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR, eng. Epidermal growth factor receptor) poznat i kao ErbB1 ili HER1 (Heregulin-1)
- ErbB2/HER2 (Heregulin-2),
- ErbB3/HER3 (Heregulin-3),
- i ErbB4/HER4 (Heregulin-4) (22). (Slika 2.1.)



Slika 1.2. Shematski pojednostavljeni prikaz trodimenzijske strukture obitelji HER (ErbB) receptora

Svi HER/ErbB receptori sastavljeni su od izvanstanične regije ili ektodomene koja sadrži oko 620 aminokiselina, jedne membranski razgranate regije i citoplazmatske tirozin kinazne domene. Ekstracelularno područje svakog člana obitelji sastavljeno je od četiri poddomene bogatih leucinom i cisteinom. (23,24) Domene I i III važne su u vezanju peptida, a dimerizacijska ruka se nalazi u domeni II. (25) (slika 2.2.) (slika preuzeta s en.wikipedia.org/wiki)



Slika 1.3. Shematski prikaz trodimenzijske strukture HER2 receptora. Označene su domena na koju se veže ligand, dimerizacijska domena i intercelularne tirozin kinazne domene.

Ligandi koji aktiviraju HER signalne puteve su izvanstanični proteini iz podskupine čimbenika rasta koji se vežu za izvanstanične domene receptora HER obitelji. (26) Nakon vezanja liganda HER receptor se dimerizira i dolazi do aktivacije unutarstaničnih kinaza koje fosforiliraju specifične tirozinske ostatke na citoplazmatskom kraju receptora. Ti fosforilizirani tirozini predstavljaju mjesta na koje se vežu signalni unutarstanični medijatori, koji na taj način pokreću kaskadu unutarstaničnog signalnog mehanizma prenoseći signal u jezgru stanice. (27) Receptori HER obitelji aktiviraju se tek dimerizacijom pa je ona kritični i ključni korak u procesu njihove stanične signalizacije. (28) Nakon vezivanja liganda mijenja se konformacija receptora iz zatvorenog u otvoreni ili "spojni" oblik, u kojem se 10 aminokiselina duga dimerizacijska „ruka" može spojiti s drugim monomerom HER receptora. Svaki od četiri člana obitelji HER receptora je u stanju da se homodimerizira ili heterodimerizira s ostalim članovima svoje obitelji, tako da mogu nastati višestruke kombinacije receptora. Svako moguće uparivanje receptora HER obitelji stimulira različite kombinacije signalnih putova u stanici. Ovi putevi se preklapaju, stvarajući vrlo kompleksan sustav signala.

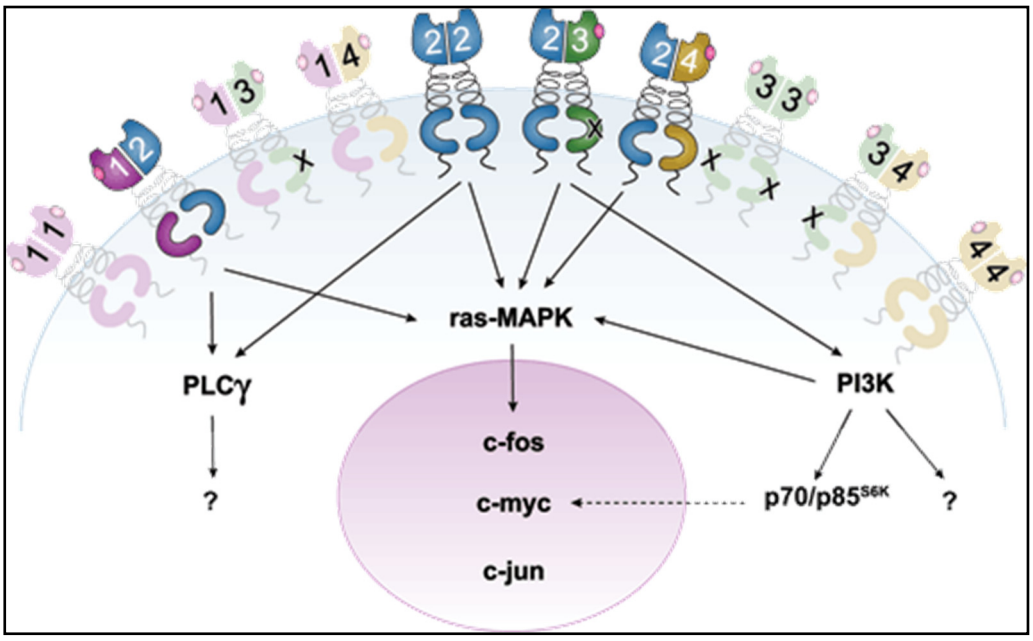
Iako receptori HER obitelji dijele zajedničke strukturne elemente, poput izvanstanične domene za vezanje liganda te intracelularne tirozin kinazne domene, ligandi su identificirani samo za HER1, HER3 i HER4. Za HER2 nema identificiranog topivog specifičnog liganda te se tako još naziva i "receptor siroče". Ipak, on se stalno nalazi u otvorenoj konformaciji i uvijek je na raspolaganju za dimerizaciju s drugim receptorima, što ga ustvari čini preferiranim dimerizacijskim partnerom za sve ostale članove HER obitelji receptora. Tako da, iakoIako nema specifičnog liganda, HER2 se transaktivira kroz heterodimerizaciju s ostalim članovima HER obitelji. (29)

U normalnim fiziološkim uvjetima, aktivacija HER receptora je pod kontrolom prostornog i vremenskog izražavanja njihovih liganda, članova skupine peptidnih faktora rasta povezanih s epidermalnim faktorom rasta (EGF – eng. Epidermal growth factor). Postoji najmanje 16 različitih liganda koji se vežu na HER receptore. Ligandi se mogu grupirati u tri kategorije. Prva skupina uključuje EGF, Amphiregulin (Areg) i transformirajući čimbenik rasta-alfa (TGF-alfa, eng. Transphorming Growth Factor alpha) koji se specifično vežu za HER1. Drugu grupu čine Betacelulin (BTC), Heparin vezajući EGF (HBEGF) i Epiregulin (Ereg) koji pokazuju dvojnu specifičnost vežući se za HER1 i HER4. Treću skupinu čine Neuregulini (NRG) koji formiraju dvije podskupine na temelju njihove sposobnosti da vežu HER3 i HER4 (Nrg1 i Nrg2) ili samo HER4 (Nrg3 i Nrg4). (30) U osnovi sve kombinacije parova četiri receptora mogu se aktivirati sa 16 do sada poznatih specifičnih HER liganda što čini veliki potencijal za različitost signalnog mehanizma. S druge strane, pretjerana ekspresija receptora koja se nalazi u različitim tumorima, uključujući i dojku, dovodi do spontane dimerizacije receptora te i u odsustvu liganda dovodi do spontane aktivacije receptora. (31)

Nakon vezanja liganda i dimerizacije HER receptora, uzorak i slijed fosforilizacije tirozina određuje podskupina Src homologije 2 (SH2) koja regrutira fosfotirozin vezući (PTB) domene molekula i posljedično aktivirajući kaskadni mehanizam. SH2 domene su proteini od oko 100 aminokiselina koje prepoznaju fosforilizirane tirozine u slijedu od tri do šest aminokiselina s karboksi krajem. Za razliku od SH2 domene, PTB domena (koja je duga oko 150 aminokiselina) određena je prema prethodnim ostatcima fosforiliziranog tirozina. (32) Osim mjesta za spajanje određenih receptorskom autofosforilacijom, citoplazmatske kinaze poput Src mogu fosforilizirati druge karboksi završetke tirozina na receptoru čineći tada još veći potencijal za interakcije s citosolnim signalnim medijatorima. (33) Između skupova signalnih proteina postoje mnoga preklapanja s interakcijom više receptora. (34) Ipak, postoji primjer specifičnog vezanja, tako da se ligaza Cbl isključivo veže za HER1. (35) Nadalje, od četiri receptora, samo HER3 učinkovito potiče fosfatidil 3-kinazu (PI3K) zbog višestrukih spojnih mjesta za njezinu regulatornu p85 podjedinicu. (36) Osim ligandom kontroliranog regrutiranja određenih fosfotirozin vežućih signalnih molekula, integritet HER signala također zahtijeva neovisno fosforilacijom spajanje s proteinima partnerima, koji reguliraju aktivnost receptora i ispravljaju njegovu lokalizaciju na membrani. Za nekoliko takvih HER interaktora otkriveno je da vežu aktivni mitogeni HER2 i inhibiraju ga negativnom povratnom spregom, primjerice neposredni rani gen 33 (poznat i kao s receptorom povezani kasni pretvornik). (37) HER receptori su obično grupirani u diskretnim membranskim odjeljcima kroz interakciju s proteinima PSD-95 ili PICK1 koji se nalaze u gustoj mreži postsinaptičkih proteina (PDZ-domeni). Protein Erbin udružuje se specifično s HER2 i ključan je za njegovo ograničavanje na bazolateralnim membrana epitelnih stanica. (38)

Ovisno o specifičnim kontekstima stanica, HER aktivacija receptora može potaknuti proliferaciju, pokretljivost na adheziju, diferencijaciju, pa čak i apoptozu. (39)

Signalizacija koja se odvija preko HER/ErbB receptora, čak i u uvjetima prekomjerne izraženosti u tumorima, još se uvijek može regulirati. To znači da potencijalno postoji mnogo mjesta u signalizacijskim putevima na kojima terapijski zahvati mogu imati utjecaj na razvoj tumora. Nadalje, sposobnost prekomjerne ekspresije HER/ErbB obitelji mijenja odgovor na genotoksične lijekove i steroidne hormone, a time HER-ciljana terapija ima složene interakcije s postojećim terapijskim agensima za liječenje raka dojke.



Slika 1.4. Shematski prikaz učinaka HER receptorske dimerizacija i naknadne aktivacije. Nakon što veže ligand receptori dimeriziraju, tj. oblikuju parove. Nakon dimerizacije, unutarstanične tirozin kinazne domene receptora su fosforilizirane, aktiviraju receptor i iniciraju nizvodnu signalizaciju. (Menard S, Tagliabue E, M Campiglio, Pupa SM. (2000), J Cell Phys; Preneseno iz Wiley-Liss Inc)

1.2.2. Receptorska regulacija

Produžena signalizacija HER puteva ima štetne učinke na stanice i potreban je složeni sustav regulacije kako bi se ti signalni putevi isključili, kada nisu potrebni. Receptorska internalizacija je ključna komponenta ovog procesa (slika 1.3.). Ona nastaje kada vezivanje liganda za receptor uzrokuje brzu receptorsku endocitozu posredovanu membranskim „jamama“ koje su prekrivene klaritrinom. Internaliziran kompleks liganda i receptora se naknadno degradira u lizosomima, te može nastati jedan od dva procesa, ili se ligand odvoji od receptora i potom reciklira natrag na površinu stanice, ili receptor biva uništen. HER1 je najbolji primjer receptora čiji se broj najbrže smanjuje na površini, nakon aktivacije, što je vjerojatno uzrokovano njegovom interakcijom s EPS15 i srodnim proteinima koji su

uključeni u klatrin skup te interakcijom s ubikvitin ligazom Cbl, koja djeluje na receptor za razgradnju lizosoma. (40) HER2, HER3 i HER4 imaju vjerojatno oštećeno uparivanje Cbl proteina te se, za razliku od HER1, slabije internaliziraju u prisustvu liganda. (41)

1.2.3. Biologija HER2 u srčanom razvoju

Najčešća nuspojava liječenja karcinoma dojke monoklonskim protutijelom na HER2 trastuzimabom je razvoj kardiotoksičnosti, što je potaknulo ispitivanje utjecaja gena za HER2 u razvoju srca. Studije genske ablacija pokazale su da HER2 u srcu heterodimerizira s HER3 i HER4 te tada ima visok afinitet za ligand neuregulin-1 (NRG-1) te je neophodan za prijenos neuregulinskog signala. Osim toga, HER2 sudjeluje u signalizaciji receptora epidermalnog faktora rasta, gp130 citokin receptora i G-protein kombiniranih receptora u kulturi stanica. (42) Tijekom srčanog razvoja, neuregulin-1 se sintetizira iz endokarda i stimulira HER2/HER4 receptore u miokardu. (43) U razvijenom srcu HER2 i HER4 se nalaze u T-tubulima sustava kardiomiocita, HER2 je prvenstveno u poprečnim kanalićima srčanih miocita, a HER4 na kalveolarnim mikrodomenama unutar srčanih miocita. (44) NRG-1 se nalazi u endokardu i mikrovaskularnim endotelnim stanicama. (45) Važno je napomenuti da ni HER2 niti HER4 sami ne mogu nadoknaditi gubitak drugog receptora u srcu, što sugerira da NRG signalizacija u srcu zahtijeva HER2/HER4 heterodimer. (46)

Mišji embriji kojima nedostaje HER2 receptor uginuti će u sredini gestacije (11 dan) zbog nepravilnog formiranja trabekula srčanih klijetki. (47) Za proučavanje uloge HER2 nakon 11 embrionalnog dana stvoreni su transgenični miševi kojima je genetski spašen srčani defekt miševa s izbrisanim HER2 genom tako da je pod kontrolom promotora srčano specifičnih miozina teškog lanca (BHK) uveden štakorski HER2. (48) Izražavanje HER2 proteina je bilo značajno manje u srcima odraslih HER mutiranih miševa, bez razlike u razinama NRG-a i receptora HER4 u odnosu na kontrolu divljim tipom. Takvi HER2 uvjetno mutirani miševi imali su složeni srčani fenotip uslijed gubitka kardiomiocita i opterećenja srca s posljedičnom hipertrofijom i dilatacijom klijetki te smanjenjem funkcije srčane pumpe. Transmisijskim elektronskim mikroskopom je nađen povećan broj mitohondrija i vakuola bez promjena u citoarhitekturi. HER2 uvjetno mutirani miševi također pokazuju produljeno vrijeme repolarizacije klijetke (produljen QTc interval na elektrokardiogramu) i povećanu učestalost tahikardija. Slične promjene s produljenjem QTc i složenim ventrikulskim tahikardija tipa “torsades de pointes” nalaze se kod promjena u aktivnosti K+ ili Na+ kanala. Simptomi u uvjetno mutiranih miševa pokazuju da HER2 preuzima složene uloge u srcu odraslih u održavanju srčane funkcije poput modulacije kontraktilne funkcije. HER receptori klasično aktiviraju različite signalne kaskade i utječu na aktivnost K+ kanala, neselektivnog kationskog kanala (TRPs) i s G-proteinom povezanih receptora.

Neuregulin/HER signalizacija povećava preživljavanje i hipertrofični rast odraslih srčanih miocita u kulturi stanica (49) bez eventualnog utjecaja na porast apoptoze što je nađeno nakon brisanja HER2 u uvjetnih mutanata. Razine natriuretskih peptida: atrijskog natriuretskog faktora (ANP), moždanog natriuretskog peptida (BNP) i skeletnog α-aktina povećane su u srcima HER2 uvjetnih mutanata. Razine odgovaraju onima u raznim modelima srčane hipertrofije i disfunkcije. (50)

Kako bi se utvrdilo jesu li HER2 uvjetno mutirani srčani miociti osjetljiviji na antraciklinom induciranu staničnu smrt njihovi neonatalni izolirani srčani miociti tretirani su dozama Adriamyacina (antraciklina) u rasponu 0,5 do 5 mM. HER2 mutirani miševi pokazali su povećanu osjetljivost na Adriamyacin induciranu citotoksičnost. Jasno je da su kardiotoksični učinci Herceptina izravna posljedica gubitka HER2 signalizacije u srcu, a uvjetno mutirani miševi ustvari pokazuju isti oblik srčane disfunkcije kao i bolesnici liječeni s herceptinom. (51)

Budući da je i HER4 izražen u kardiomiocitima odraslih, moguće je da ima ulogu u kardiotoksičnosti koja je inducirana trastuzimabom. Međutim, specifična protutijela na HER4 ne ometaju NRG1-induciranu HER2-HER4 heterodimerizaciju. (52)

Embrionalna smrtnost miševa s izbrisanim HER3 genom pokazuje srčani fenotip različit od miševa bez NRG i HER2/HER4 receptora. HER3 receptor se može pronaći samo u mezenhimalnim stanicama endokardnih jastučića, u strukturi koja razdvaja embrionalne pretklijetke i klijetke, a nema ga u endokardu niti u miokardu. (53) Miševi s izbrisanim genom za HER3 pokazuju abnormalnosti srčanih jastučića, što dovodi do insuficijencije srčanih zalistaka. (54)

U srcu su G proteinom povezani receptorski agonisti kao što su noradrenalin, endotelin-1 i angiotenzin II uključeni u proces srčane hipertrofije putem transaktivacije od strane HER-1. (55) Ekspresije gena povezanih s G proteinom koji kodiraju ciklin, desmoplakin 1, inzulinu sličan faktor rasta II, protein fosfataze 1cγ (PP1cγ) i pro-kolagen 1 također su izmijenjene u hipertrofičnom srcu. Neke od promatranih razlika bi se mogle objasniti različitom etiologijom hipertrofije u pojedinim modelima. Utvrđeno je da u miševa bez heparin vežućeg EGF-u sličnog faktora rasta (HB-EGF) dolazi do razvoja teškog zatajivanja srca s izrazitom dilatacijom srčanih šupljina. (56) HB-EGF uzrokuje fosforilaciju tirozina na HER2 i HER4 te stoga mutirani miševi bez HB-EGF pokazuju znatno nižu razinu fosforilacije HER2 i HER4. Na taj način HB-EGF djeluje na srčani razvoj i opstanak djelomično preko HER2. Opisane su i dodatne interakcije između NRG i drugih signalnih putova u srcu, kao što su inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGF-1). (57) Moguće je stoga da nedostatak formiranja trabekula u HER2 mutanta nastaje uslijed inaktivacije većeg broja signalnih putova na koje HER2 djeluje kao središnji posrednik. Identifikacija NRG/HER mreže kao potencijalnog signalnog integratora u odgovoru na različite podražaje sugerira da gubitak primarnog koreceptora HER2, bilo genetskim brisanjem (transgenični miš modeli) ili uslijed liječenja Herceptinom, dovodi do gubitka međusobne signalizacije između više signalnih puteva, što rezultira gubitkom staničnog integriteta i funkcije.

Osim za razvoj srca HER2 je nužan i za razvoj centralnog neuralnog sustava, osjetilnih ganglija iz kranijalnog neuralnog grebena kao i razvoj motoričkih živaca. HER2 i NRG se nalaze u stanicama neuralnog grebena odakle migriraju iz neuralne cijevi. Stanice tijela neuralnog grebena izrastaju u stanice dorzalnih ganglija, dok se senzorni neuroni lubanje razvijaju iz stanica lubanjskog dijela neuralnog grebena i plakodalnog ektoderma. Čini se da HER2 utječe na normalan razvoj neurona dobivenih iz lubanjskog dijela neuralnog grebena, ali ne i iz neurona dobivenih iz plakode. (58)

1.2.4. Neuregulin -1 (NRG-1)

Neuregulin 1 (NRG-1) je ključan promotor rasta i razvoja miokarda, a NRG-1/HER sustav je važan i u srčanoj fiziologiji nakon završenog razvoja. Novi eksperimentalni dokazi pokazuju da NRG-1 regulira kontraktilnost miokarda, simpatikovagalnu ravnotežu te da dinamički sudjeluje u hemodinamskoj homeostazi kardiovaskularnog sustava. (59)

Postnatalni poremećaj NRG-1/HER signalizacije u miševa dovodi do razvoja dilatacijske kardiomiopatije. U razvijenom srcu varijante neuregulina su izražene u stanicama mikrovaskularnog endotela, ali ne i u kardiomiocitima. Neuregulinska signalizacija u srcu dovodi do sinteze proteina, stabilizacije kontraktilnih proteina, indukcije fetalnog genskog programa i smanjenja apoptoze.

Prvi dokaz funkcije NRG-1/HER puta u srčanoj morfogenezi otkriven je u studijama na miševima s brisanim NRG-1 genom. Ti miševi, isto kao i oni s izbrisanim HER2, ugibaju na pola embriogeneze (10,5 dana) zbog nenormalne trabekulacije ventrikula. (43) Osim svoje uloge u trabekulaciji klijetke i u formaciji srčanih jastučića, NRG-1 također sudjeluje u diferencijaciji embrionalnih kardiomiocita u stanice provodnog sustava te potiče diferencijaciju i preživljenje kardiomiocita proizašlih iz embrionalnih matičnih stanica. (60)

Osim zaštitne uloge u integritetu tkiva miokarda, srčani NRG-1/HER sustav djeluje i na kardiovaskularni neurohormonalni autoregulatorni sustav. NRG-1 smanjuje inotropni odgovor miokarda na adrenergičku stimulaciju isoprenolom, a time oponaša antiadrenergičke učinke muskarinske kolinergičke receptorske signalizacije. (61) Antiadrenergička NRG-1/HER signalizacija i antiadrenergička muskarinska signalizacija međusobno su usko povezane, tako da antiadrenergička NRG-1/HER signalizacija nestaje kada je muskarinski acetilkolinski receptor blokiran. Također i obrnuto antiadrenergička muskarinska kolinergička signalizacija se smanjuje u odsustvu NRG-1. Sinteza i oslobađanje NRG-1 je barem dijelom pod kontrolom aktivnosti adrenergičkog i renin-angiotenzinskog sustava. Pronađeno je da angiotenzin II i fenilefrin izravno smanjuju količinu NRG-1 u kulturama endokarda i srčanih mikrovaskularnih endotelnih stanica, glavnih izvora NRG-1 u srcu. (62)

Kroz suradnju s kolinergičnim sustavom i antiadrenergičke efekte, NRG-1 bi teoretski mogao smanjiti minutni volumena srca, a time i krvni tlak. S druge strane u uvjetima niskog arterijskog krvnog tlaka povećane razine cirkulirajućih angiotenzin II i adrenalina u krvi, koje luči srčani endotel, prilagođavaju NRG-1 sintezu čime se ovaj antiadrenergički učinak fino prilagođava prema potrebama periferije. Nedavno je utvrđeno da je antiadrenergički učinak NRG-1 posredovan dušikovim oksidom (NO) sintetiziranim od strane endotelne NO sintetaze (eNOS) u kardiomiocitima. (63)

U životinjskim modelima su nađene značajne promjene u srčanom NRG-1/HER sustavu tijekom progresije kroničnog zatajivanja srca (KZS). (64) Pojačana ekspresija NRG-1/HER se prvo javlja u ranim i smanjuje tek u kasnijim fazama bolesti, kada nastaje insuficijencija srca kao pumpe. Početni snažan rast NRG-1 mRNA u lijevoj klijetki javlja se tijekom faze koncentrične hipertrofije i najvjerojatnije je posljedica mehaničkog naprezanja zida klijetke. Naknadno smanjenje NRG-1 izražavanja poklapa se s razvojem ekscentrične hipertrofije i nastanka insuficijencije srca kao pumpe, a prati ga smanjena regulacija mRNA razina HER2 i HER4. Mehanizmi smanjene regulacije NRG-1 mRNA tijekom insuficijencije srčane pumpe možda se odnose na povećanje razine angiotenzina II i adrenalina, koji smanjuju sintezu NRG-1 mRNA u srčanom endotelu. (65)

Aktivacija NRG/HER signalizacije u miokardu u ranim fazama KZS nastaje kao prilagodba u smislu održavanja integriteta tkiva miokarda i stimulacije rasta, a kao protuteža pretjeranoj adrenergičkoj aktivaciji. NRG-1 djeluje preko HER2 i HER4 receptora na parakrino poticanje Akt/PI3-kinaze kao glavnog medijatora, ali i na MAPK, Src i NO sintetazu, koje zajedno potiču preživljavanje miocita u okruženju pojačanog stresa. (65) Inaktivacija NRG-1/HER signalizacije u kasnijim fazama KZS može biti adaptivna barem u smislu hemodinamskih uvjeta periferne cirkulacije, kada treba povećati adrenergičku stimulaciju zbog smanjene funkcije srca kao pumpe. Gubitak NRG-1 posredovane zaštite tkiva je, međutim, štetan i ključni je korak u daljnjem procesu pregradnje klijetki. S obzirom na te o vremenu ovisne promjene NRG-1/HER signalizacije u progresiji KZS, i smanjenja aktivnosti angiotenzina na sintezu NRG-1 mRNA moguće je da se povoljno djelovanje inhibitora angiotenzinskog pretvorbenog enzima i antagonista angiotenzinskih receptora u KZS ostvaruju dijelom obnavljanjem NRG-1 sinteze u zatajivajućem srcu. S druge strane, s obzirom na snažan učinak poticanja endotelina-1 nakon izražavanja NRG-1 te njegova otpuštanja u srčanom endotelu, moguće je da su razočaravajući rezultati terapije inhibitorima endotelinskih receptora u liječenju KZS nastali uslijed nepredviđenog i štetnog smanjenja regulacije NRG-1 aktivnosti u srčanom endotelu. (66) Čini se da farmakološka aktivacija HER signalizacije ima povoljno djelovanje u liječenju zatajivanja srca i uz trenutačne lijekove obećavajući je terapijski pristup u sprječavanju ili smanjenju miokardne disfunkcije. (67) Osobito β izoforme NRG-1 dramatično poboljšavaju srčanu funkciju i preživljenje, kada se primjenjuje u životinjskim modelima zatajivanja srca. (68) Nađeno je da kratkoročno davanje intravenskog rekombinantnog NRG-1β poboljšava srčanu funkciju i preživljenje u bolesnika s različitim oblicima kardiomiopatija. Korist od liječenja NRG-om 1 čini se dodatnom na onu inhibitora angiotenzinskog

pretvorbenog enzima. Ona je učinkovita i kada je liječenje započeto nakon razvoja kardiomiopatije, ipak dugoročnu primjenu ovog lijeka treba još ispitati obzirom na moguće nuspojave. (69) Za razliku od toga povećana razina cirkulirajućeg NRG-1β povezana je s težinom bolesti i negativnim ishodom u bolesnika sa širokim rasponom kroničnog zatajivanja srca, te bi se NRG-1β mogao koristiti i kao novi biomarker u kliničkoj primjeni.

1.3. Slikovne metode u patološkom ventrikulskom remodeliranju

Prema važećim preporukamavelikih kardioloških društava, preporuča se rutinski učiniti transtorakalnu ehokardiogafiju (TTE) 24-48 sati od IM. (70,71) Transtorakalnom ehokardiografijom je moguće detektirati rane promjene koje upućuju na patološko ventrikulsko remodeliranje, čak i u ranoj postinfarktnoj fazi. Kroz više istraživanja pokušali su se definirati parametri lijevog ventrikula koji bi ukazivali na mogućnost pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Tako su primjerice White i dr. opisali (koristeći kontrastnu ventrikulografiji 4-8 tjedana po preboljelom infarktu u istaživanju koje je uključivalo 605 bolesnika s medijanom praćenja 78 mjeseci) i ustanovili da ESV ima veću prediktivnu vrijednost u preživljenju bolesnika u odnosu na EDV i EF LV (72). Volumeni lijevog ventrikula procjenjeni TTE-om također koreliraju s kliničkim ishodom. Istraživanje koje je uključivalo 284 bolesnika s IM, a kojima je rađena primarna perkutana koronarna intrervencija (eng. primary percutaneous coronary intervention, pPCI) pokazalo je da patološko ventrikulsko remodeliranje (definirano kao porast EDV>20%) povećava rizik dugoročnog mortaliteta (medijan praćenja bio je 60 mjeseci), neovisno o načinu i vremenu dilatacije ventrikula (73). Također, Lee i dr. u svom istraživanju su dokazali da indeksirana vrijednost promjera lijevog ventrikula na kraju dijastole (eng. left ventricular end-diastolic indeks LVEDI) može biti dobar predskazatelj ukupnog mortaliteta neovisno o EF u bolesnika sa KSZ (74). U ehokardiografskoj podstudiji VALIANT-a dokazano je da su veće infarcirano područje i izraženije sniženje EFLV predskazatelji ukupnog mortaliteta dok su LVESV i LVEDV korelirali s učestalošću kliničkih zbivanja (75). U drugoj VALIANT-ovoj podstudiji dokazano je da patološka geometrija lijevog ventrikula (mjerena pomoću indeksirane mase lijevog ventrikula i relativne debljine stijenki) povećava rizik od nepovoljnih kardiovaskularnih zbivanja (76). Promjene u dimenzijama lijevog ventrikula također koreliraju s kliničkim ishodom. U podstudiji SAVE kliničkog istraživanja dokazano je da, neovisno o terapiji, veće povećanje sistolička površine lijevog ventrikula korelira s lošijim kliničkim ishodom. (77) Ono što proizlazi iz navedenih studija, je, da neovisno o različitim kriterijima koji su se koristili za definiciju dijagnoze patološkog ventrikulskog remodeliranja pomoću transtorakalnog ultrazvuka, veći volumen lijevog ventrikula korelira s lošijim kliničkim ishodom. (78)

Unatoč snažnim dokazima o povezanosti između veličine odnosno dimenzija LV i kliničkih ishoda, odnos remodeliranja i funkcijskih ishoda nije u potpunosti istražen. Istraživanja su pokazala smanjenje kvalitete života i smanjenje kardiovaskularnog funkcionalnog stadija nakon preboljelog IM (79) . Klinička procjena patološkog ventrikulskog remodeliranja LV je vrlo heterogena i slabo određena. Iako se ehokardiografija tradicionalno koristila kako bi se procjenila LV EF i volumeni LV-a, postoje i druge mogućnosti određivanja, ali je malo istraživanja koja ih uspoređuju s ehokardiografijom. Iako postoje različite definicije nepovoljnog remodeliranja lijevog ventrikula, nalaz dilatiranog lijevog ventriula i/ili reducirane EF LV je prediktivan za lošu dugoročnu prognozu bolesnika.

1.4. Terapijske mogućnosti sprečavanja nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja i usmjeravanja u povoljnu modelaciju lijevog ventrikula

Terapijske mogućnosti su tijekom godina postupno razvijane s ciljem smanjenja zone infarkta te blokade, odnosno modulacije neurohumoralnog odgovora čija je aktivacija ključna u razvoju i progresiji patološkog ventrikulskog remodeliranja, čime je popravljen klinički ishod bolesti. Terapijske mogućnosti uključuju, ali nisu ograničene na ranu revaskularizaciju, farmakološku terapiju te mehaničku potporu srcu (resinkronizacija).

1.4.1. Tromboliza i revaskularizacija

Rana revaskularizacija ima dokazano povoljan učinak na ishod bolesnika s infarktom miokarda, kako u ranoj fazi bolesti, tako i kasnije, uslijed smanjivanja zone infarkta i smanjenjem disfunkcije LV. Studije vezane uz trombolizu dokazale su da rana tromboliza (definirana kao tromboliza za manje od 4 sata od pojave simptoma bolesti) smanjuje opseg ispada kinetike LV) (80). U randomiziranom kliničkom istraživanju u kojem se radila procjena promjena volumena ventrikula (TTE-om) 6 mjeseci po preboljelom infarktu miokarda, bolesnici koji su liječeni streptokinazom imali su manji LVESV i LVEDV iako nisu imali promjene u EF LV u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni isključivo medikamentno, bez streptokinaze. (81)

1.4.2. PCI i revaskularizacija

Prva generacija stentova koji nisu otpuštali lijek, odnosno citostatik (eng. „bare metal stent“ BMS) je revolucionalizirala liječenje infarkta miokarda pomoću PCI omogućivši uspješnu reperfuziju miokarda u velikoj većini slučajeva. Međutim, unatoč napretku, rani „recoil“, reokluzija arterije i restenoza u stentu zabilježene su u 30-50% bolesnika unutar godinu dana te su ponovne intervencije radi očuvanja prohodnosti koronarne arterije bile učestale (82,83). PAMI Stent Pilot Trial, prospektivan registar koji je pratio 235 bolesnika nakon PCI u infarktu miokarda dokazao je dobar sigurnosni profil te dobre kliničke rezultate korištenja BMS-a. (84,85) Mala randomizirana istraživanja također su pokazala prednost postavljanja stenta pred balon angioplastikom (86,87). Istraživanje koje je definiralo ulogu BMS-a je STENT-PAMI, koje je randomiziralo 900 bolesnika s akutnim infarktom miokarda u grupu koja je dobila BMS stent i grupu kojoj je rađena samo PTCA. Istraživanje je pokazalo da se nakon postavljanja stenta smanjuje učestalost anginoznih tegoba i potreba za ponovnom revaskularizacijom (88). U meta analizi koja je uključivala 9 randomiziranih, prospektivnih kliničkih istraživanja, koja su uključivala ukupno 4120 bolesnika, stentiranje koronarne arterije je pokazalo značajno manje nepovoljnih velikih kardiovaskularnih ishoda i potrebe za ponovnom revaskularizacijom koronarne arterije u razdoblju od 6 do 12 mjeseci nakon preboljelog infarkta miokarda, bez razlike u smrtnosti ili reinfarktu (89). Iako su BMS-ovi pokazali napredak i bolje rezultate u odnosu na samu PTCA, pojavili su se novi klinički izazovi. Hiperplazija intime na mjestu novopostavljenog stenta dovodila je do progresivne redukcije lumena koronarne arterije i to u 10 do 40% bolesnika tijekom 6 mjeseci. Ovaj fenomen, nazvan restenoza u stentu (eng. instent restenosis), imao je varijabilno pojavljivanje koje prije svega ovisi o kliničkim karakteristikama bolesnika te morfološkim karakteristikama tretirane lezije (88). Kako bi se pokušao riješiti problem proliferacije intime i posljedične redukcije lumena koronarne arterije, stentovi su se počeli oblagati antiproliferativnim lijekovima. Iako je ispočetka postojala kontroverza o sigurnosti DES-ova u bolesnika s infarktom miokarda istraživanja su pokazala njihovu sigurnost i učinkovitost u primarnoj PCI (90,91). Veliko randomizirano istraživanje HORIZONS-AMI, publicirano 2009. godine, uključilo je 3006 bolesnika koji su bili randomizirani u 3:1 odnosu – prva skupina je dobila stent koji otpušta paklitaksel, druga skupina BMS (92). Bolesnici koji su dobili DES imali su značajno manje stope revaskularizacije ciljne lezije i ciljne koronarne arterije, manju učestalost restenoze te jednaku stopu tromboze u stentu u odnosu na BMS skupinu. U daljnjim godinama tehnološki napredak omogućio je nove generacije stentova dizajniranih s tanjim strutovima, rađene novim polimerima te naprednije antiproliferativne obloge čime je dodatno smanjena učestalost tromboza u stentu te restenoza u stentu. Sadašnje generacije stentova rađenih od kobalt kroma s premazom everolimusom, imaju nisku stopu incidencije tromboze u stentu i restenoze u stentu te se smatraju zlatnim standardom u skrbi bolesnika s akutnim infarktom miokarda (93,94).

1.4.3. Inhibitori angiotenzinkonvertirajućeg enzima/Blokatori angiotenzinkih receptora

Kao što je prije napomenuto, RAAS, a osobito njegov dio, angiotenzin II, važni su u regulaciji i progresiji progresiji puteva koji promiču nepovoljno ventrikulsko remodeliranje. Inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)) / blokatorima angiotenzinskih receptora (eng. Angiotensin receptor blockers ARBs) u nizu istraživanja dokazan je povoljan učinak na preživljenje bolesnika s preboljelim infarktom miokarda. Također, dokazano je da su bolesnici koji su liječeni ranom trombolitskom terapijom i kojima je rano započeto liječenje ACEI-ma po preboljelom infarktu miokarda, imali znatno bolje kratkoročno i dugoročno preživljenje. Primjerice, u istraživanju s ACEI-om ramiprilom, u kojem je bolesnicima uključen u terapiju 2-8 dana po preboljelom infarktu, dokazana je manja ukupna smrtnost već 30 dana nakon preboljelog infarkta (95). Ovaj povoljan učinak na mortalitet djelom proizlazi iz učinka ovih lijekova na remodeliranje LV. Primjerice, dokazano je da uključivanjem kaptoprila nakon akutnog infarkta miokarda smanjuje LVEDV i tlakove punjenja LV te poboljšava funkcionalni kapacitet u usporedbi s bolesnicima na placebu. (96) Također, kasnija ehokardiografska podstudija pokazala je manji LVEDV i LVESV u bolesnika na kaptoprilu. (77) Primjena ARBa je pokazali slične pozitivne učinka na kliničke ishode kao i ACEi u postinfarktnim bolesnicima Istraživanje OPTIMMAL koje je uključivalo 5770 bolesnika uspoređivalo je učinkovitost kaptoprila (50 mg tri puta dnevno) s losartanom (50 mg jedanput dnevno) u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda. Rezultati su pokazali statistički ekvivalentan ishod u ukupnoj smrtnosti iako je postojao trend boljeg ishoda u bolesnika na kaptoprilu. (97) U kliničkom istraživanju VALIANT koje je uključivalo preko 14000 bolesnika nije nađena razlika u učinkovitosti između valsartana i kaptoprila u bolesnika s infarktom miokarda kojima je terapija započeta unutar 10 dana. (98) Učinak ARBa na remodeliranje LV-a proučavan je u manjim podistraživanjima većih kliničkih istraživanja. Ehokardiografska podstudija VALIANT-a dokazala je da valsartan, kaptopril ili oboje u terapiji imaju slične ishode odnosno oporavke EF LV-a te veličine infarciranog područja praćenog tijekom 20 mjeseci. (75) U Val-heFT istraživanju koje je uključivalo ambulantne bolesnike s kroničnim srčanim zatajivanjem, neovisno o etiologiji (npr. ishemijska i neishemijska bolest srca), bolesnici liječeni valsartanom imali su manje unutarnje dimenzije LV u dijastoli i veći oporavak EFLV-a u odnosu na bolesnike na placebu. Zanimljivo, bolesnici s najvećim bazičnim dimenzijama LV u dijastoli i najmanjom EF LV imali su najveću korist. (71)

Zaključno, ACEI/ARBi imaju dokazan učinak u postIM populaciji u smislu smanjenjan mortaliteta te reduciranja nepovoljnog remodeliranja.

1.4.4. β-blokatori

Smatra se da je pojačani simpatički tonus glavni pokretač nepovoljnog remodeliranja putem reguliranja transkripcije/translacije i aktivacije drugih hormonalnih signalnih puteva, uključujući RAAS. β-Blokatori imaju sustavno dokazan učinak na preživljenje u KZS (99,100). Populacija koja ima osobitu korist od terapije β-blokatorima su bolesnici s preboljenim infarktom miokarda i poznatom disfunkcijom LV, u kojih je relativna redukcija rizika karvedilol 23% na ukupnu smrtnost (u usporedbi s placebom). Ovaj koristan učinak je vidljiv po dodavanju uz postojeću ACEI terapiju (101). U istom istraživanju, dokazano je da su bolesnici koji su imali karvedilolu terapiji imali usporeno nepovoljno remodeliranje, s manjim povećanjem LVESV i višom LVEF 6 mjeseci post IM (102). U nebolničkoj populaciji s KZS poboljšanje LVEF uz karvedilol bilo je ovisno o dozi (103)

Istraživanja s bisoprololom pokazala su da kod intravenske promjene dolazi do poboljšanja udarnog volumena i smanjenja naprezanja stijenke samo u štakora s velikim područjem infarkta, što sugerira središnju ulogu beta adrenergične blokada u postinfarktnom remodeliranju. (104). Terapija β-blokerima u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda sustavno je pokazala poboljšanje kliničkih ishoda i geometrije srca u bolesnika s KZS.

1.4.5. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (eng. mineralocorticoid receptor antagonists - MRA) se smatraju ključnim molekulama u regulaciji ekstracelularnog matriksa, osobito odlaganje kolagena u miokard. Učinak MRA na preživljavanje u postIM populaciji je proučavano u EPHESUS istraživanju koje je pokazalo relativno smanjenje rizika za ukupnu smrtnost od 15% kod primjene eplerenona u postIM bolesnika s reduciranom EF i znacima srčanog zatajivanja ili šećernom bolesti. Korist MRA je zabilježena kao dodatna uz terapiju ACEI/ARB i β-blokatorima (105). Dokazi za korist MRA u kontekstu remodeliranja LV su ograničeni; u istraživanju koje je uključilo bolesnike s KZS od kojih je 60% imalo ishemijsku etiologiju KZS, liječenje eplerenonom nije polučilo značajne promjene u LVESVi ili LVEDVi-u u periodu od 36 tjedana, ali je pokazalo smanjeni unos kolagena.

1.4.6. Resinkronizacijska terapija srca

U bolesnika s teškim KZS, smanjenom EFLV i elektrokardiografskim dokazom ventrikularne disinkronije resinkronizacijska terapija srca (eng. cardiac resynchronization rherapy – CRT) dokazano poboljšava preživljenje (106), akutizaciju KZS-a (107), simptome i kvalitetu života (108,109). Podanalize velikih kliničkih CRT istraživanja pokazala su da je CRT-om postignut značajan napredak u LVESVi (110)

Smrtnost i učestalost hospitalizacija bila je značajno niža u bolesnika kod kojih je CRT polučio smanjene LVESVi-a i volumena lijevog atrija preko medijana. Također, rizik ventrikularnih aritmija bio je najniži u bolesnika koji su imali preko 25% smanjenje u LVESVi nakon godinu dana uz CRT. Niti jedan ehokardiografski kriterij nije se pokazao kao selektivan za izbor bolesnika koji će imati najveću korist od CRT-a te 30-35% bolesnika neće odgovoriti na terapiju CRT-om prema sadašnjim smjernicama (111). Nadalje, CRT ima manju korist u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Zaključno, CRT je snažan alat u potenciranju povoljnog remodeliranja ventrikula i bolesnici koji imaju dobar odgovor na terapiju imaju znatno manje kliničkih zbivanja, ali izbor bolesnika, odnosno kriterij za terapiju CRT-om još uvijek nije optimalan.

Razvojem i primjenom novijih metoda liječenja – ranom reperfuzijom, neurohormonalnim blokatorima te primjenom resinkronizacijske terapije postigao se tek umjeren porast ventrikularnih volumena i smanjenja EF LV (112). Iako su postignuta tek blaga povećanja ovih parametara koji ukazuju na patološko remodeliranje ventrikula, učestalost KZS, s pripadajućim morbiditetima i hospitalizacijama, ostaje visoka. Ovo opažanje najvjerojatnije proizlazi iz oštećenja koje nastaje direktno kao posljedica ishemije, ali moguće i uslijed rastuće prevalencije srčanog zatajivanja sa očuvanom ejekcijskom frakcijom LV (eng. Heart failure preserved ejection fraction – HFpEF). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razumjelo da postoje dodatni mehanizmi koji promoviraju patološko remodeliranje nakon infarkta miokarda i postoje li drugi mehanizmi koji nakon preboljenog infarkta promoviraju nastanak HFpEF-a. Također, rano prepoznavanje bolesnika s visokim rizikom nastupa patološkog ventrikularnog remodeliranja i posljedičnim KZS nakon preboljenog IM od iznimne je važnosti jer bi diktiralo agresivnije započinjanje i titriranje terapije.

2. HIPOTEZA

Viša razina cirkulirajućeg neuregulina 1β u bolesnika izmjerena u akutnoj fazi infarkta miokarda korelira s većom vjerojatnošću razvoja patološkog ventrikulskog remodeliranja odnosno ishemijske kardiomiopatije.

3. CILJEVI

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi može li razina cirkulirajućeg neuregulina-1β određenog u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u ranoj fazi i 12 mjeseci nakon infarkta miokarda biti prediktor patološkog ventrikulskog remodeliranja.

Sekundarni ciljevi su:

1. utvrditi graničnu vrijednost, odnosno vrijednost nakon koje je bolesnik izložen riziku razvoja nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja,
2. usporediti neuregulin 1β, odnosno odrediti njegovu vrijednost u odnosu na druge poznate čimbenike rizika za razvoj patološkog ventrikulskog remodeliranja (dob, spol, BMI, šećerna bolest, razina CK i troponina, razina NTproBNP-a....) i
3. uspostaviti korelaciju dinamike neuregulina 1β s postignutom perfuzijom na završnom koronarogramu.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Bolesnici

U ovo prospektivno, opservacijsko ispitivanje inicijalno je uključeno 160 bolesnika s prvom epizodom akutnog infarkta miokarda s ST elevacijom u EKG-u. Akutni infarkt je definiran prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva (eng. European society of cardiology – ESC) (113). Nadalje, uključivani su samo bolesnici kojima je učinjena primarna perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention - PCI) unutar 12 sati od početka bolova. Bolesnici su uključivani u istraživanje u razdoblju od 7. mjeseca 2017. do 2. mjeseca 2018. Bolesnici stariji od 80 godina nisu uključivani u istraživanje. Također, bolesnici s poznatom kardiomiopatijom (neovisno o etiologiji) i kroničnim bubrežnim zatajenjem IV I V stupnja nisu uključivani u studiju kao ni bolesnici koji nisu tolerirali terapiju lipofilnim ACEI ili ARB-om. Svi su bolesnici dobivali standarnu terapiju za liječenje infarkta miokarda (ACEI ili ARB, beta blokator, statin, acetilsalicilnu kiselinu, klopidogrel ili tikagrelor). Bolesnici koji su u kontrolnom razdoblju od 12 mjeseci imali reinfarkt miokarda isključeni su iz istraživanja (5 bolesnika).

4.2. Praćenje

Svim ispitanicima se po dolasku u salu za kateterizaciju uzeo uzorak arterijske krvi iz radijalne arterije za određivanje razine NRG-1β i NT-proBNP-a, putem 6F arterijske uvodnice, a prije aplikacije heparina. Kontrolna razina NRG-1β i NT-proBNP-a određivala se iz venske krvi (kubitalna vena) i to NRG-1β-a 6 I 12h nakon učinjene PCI, a NT-proBNP-a 12h nakon PCI.

Uzorci za analizu NTproBNP-a i NRG-1β pohranjeni su na -70°C te su određeni u jednom aktu, nakon godinu i pol dana od početka prikupljanja.

Također, svim bolesnicima je određena kontrolna razina NRG-1β-a i NT-proBNP-a prilikom kontrole nakon godinu dana. Prilikom iste kontrole učinjena je i kontrolna transtorakalna ehokardiografija koristeći 3D tehniku.

Razina CK, hstroponina i te drugih biokemijskih markera određivala se po standardnom protokolu naše ustanove (po prijamu bolesnika te 6h i 12 h nakon PCI).

Vrijednost HbA1C-a je određivana unutar 72h od prijama u bolnicu.

4.3. Biokemijska analiza

Razina NRG-1β i NT-proBNP-a određivala se iz uzorka plazme elektrokemiluminescentnom imunoanalizom na automatiziranom analitičkom sustavu. Za određivanje razine NRG-1β korišten je RayBio®Human NRG1-beta1 ELISA kit (proizvođač RayBiotech INC.,3607 Parkway Lane, Suite 200, Norcross, GA 30092, SAD) dok je za određivanje NTproBNP-a korišten kit NT-proBNP (proizvođač Biomedica Medizinprodukte GmbH Co KG, Divischgasse 4, A-1210 Beč, Austrija). Vrijednosti drugih biokemijskih markera određivani su standardnim sustavom bolničkog biokemijskog laboratorija (Abbot Architect).

4.4. Ehokardiografija

Svim bolesnicima je tijekom inicijalnog boravka, ne kasnije od 5 dana po infarktu miokarda učinjena transtorakalna ehokardiografija. Bolesnici kojima nije učinjena ehokardiografija unutar navedenog razdoblja, isključeni su iz istraživanja (9 bolesnika).

Nakon godinu dana bolesnicima je učinjena kontrolna 3D transtorakalna ehokardiografija. Sistolička funkcija procjenjivala se pomoću EF LV određene metodom po Teicholzu u prikazu M-modom u dugoj parasternalnoj osi, odnosno koristeći se triplanarnim Simpsonom iz apikalnog prikaza (multidimenzionalni prikaz). Nadalje, bolesnicima je kao dodatni parametar procjene sistoličke funkcije određivana globalna longitudinalna deformacija (eng. global longitudinal strain – GLS) na testu deformacije iz apikalne projekcije, koristeći multidimenzionalni prikaz.

Patološko ventrikulsko remodeliranje definiralo se kao EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, odnosno EDVi > 71 ml/m2 za žene i/ili ESVi>32 ml/m2 za muškarce odnosno ESVi > 28 ml/m2 za žene koristeći se predloženim parametrima za normalnu veličinu ventrikula iz NORRE studije 107.

Korišten je Vivid E9 aparat (General Electric Company). Ehokardiografiju su izvodila dva iskusna sonografičara koji su bili slijepi za nalaze biokemijske analize.

4.5. Koronarografija

Svi bolesnici su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (eng. primary percutneous coronary intervention – pPCI) unutar 12h od početka bolova u prsima. Procedura je kod svih bolesnika učinjena transradijalno (desnim ili lijevim pristupom). Tijekom pPCI revaskularizirana je samo lezija koja se smatrala odgovornom za IM, dok su se ostale lezije, koje su se smatrale značajnima prema procjeni operatera, revaskularizirale unutar 7 dana do 3 mjeseca od nastupa infarkta miokarda (elektivna PCI), ovisno o procjeni operatera (u skladu s uobičajenom praksom Klinike). Procjena TIMI protoka je

preuzeta iz nalaza, odnosno prema procjeni operatera koji je izvodio pPCI, dok je SYNTAX zbroj određivan naknadno, uvidom u zapis koronarografije. SYNTAX su određivala dva invazivna kardiologa koji su bili oslijepljeni za biokemijsku analizu. Prilikom određivanja SYNTAX zbroja, okluzija koronarne arterije odgovorna za infarkt miokarda označavana je kao CTO mlađi od 3 mjeseca zatupljen (eng. blunt), bez premošćivanja (eng. bridging) uz označenu prisutnost tromba. Procjena težine koronarne bolesti, odnosno smatra li se jednožilnom, dvožilnom ili trožilnom koronarnom bolesti rađena je iz priloženog nalaza koronarografije – sve lezije koje su prema procjeni sužavale dijametar koronarne arterije > 70% su smatrane značajnima neovisno o lokalizaciji lezije (proksimalni, srednji ili distalni dio koronarne arterije).

4.6. Statistička analiza

Inicijalno je učinjena opisna statistika. Distribucija podataka analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Većina varijabli nije pratila normalnu distribuciju. Kontinuirane varijable izražene su srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom, ali su analizirane neparametrijskom statistikom. Neovisni uzorci su uspoređeni Kruskal-Wallisovim testom, ili Mann-Whitneyevim testom. Zavisne kontinuirane varijable su analizirane Wilcoxonovim testom. Varijable od posebnog interesa (NRG i BNP) prikazane su i medijanima uz 95% interval pouzdanosti, a kao takve su prikazane slikovno. Kategoričke varijable su uspoređene χ-kvadrat testom uz Yatesovu korekciju. Analiza povezanosti pojedinih parametara učinjena je Spearmanovom korelacijom i binarnom logističkom regresijom. Binarna logistička regresija korištena je i kako bi se analizirala međusobna povezanost varijabli te kako bi se povezanost korigirala za ometajuće čimbenike. Prilikom izvođenja višestruke regresije (multivarijatne analize) korišten je model postepene retrogradne uvjetovane regresije (eng. backward stepwise conditional regression). Cilj navedenog modela bio je otkriti koje su nezavisne varijable neovisno povezane sa zavisnom varijablom, te je isti korišten u svim oblicima regresije. U postupku multivarijatne analize, ESVi je korišten kao zavisna varijabla, a u svakom pojedinom modelu korišteno je najviše 6 varijabli, što je primjereno veličini uzorka. U multivarijatnu analizu uvrštene su samo varijable koje su pokazale statistički značajnu razliku u univarijatnoj analizi. Pošto su u multivarijatnoj analizi korištene varijable koje ne prate normalnu distribuciju, ponovljene su sve analize na logaritamski transformiranim podacima. S obzirom da su dobiveni isti rezultati, prikazani su samo rezultati dobiveni analizom „sirovih“ podataka. S ciljem povezivanja prediktivne vrijednosti svakog parametra koji se pokazao neovisnim prediktivnim čimbenikom, konstruirana je regresijska jednadžba sastavljena od nestandardiziranih koeficijenata multivarijatne analize za svaki pojedini prediktivni čimbenik.

Konačno, *Reciever operating characteristic* (ROC) analiza je korištena kako bi se analizirala prediktivna vrijednost pojedinog parametra, odnosno regresijske jednadžbe u predikciji povišenog ESVi.

Statistička analiza učinjena je uz programsku podršku SPSS verzija 20.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost p = 0.05.

Završna statistička obrada učinjena je sna 101 bolesnikom. U konačnu analizu nisu ušli bolesnici koji su isključeni iz slijedećih razloga: smrt tijekom hospitalizacije (1 bolesnik), neadekvatna kvaliteta ehokardiografskog prozora za 3D analizu (15 bolesnika), reinfarkt miokarda unutar godinu dana (5 bolesnika), naknadno ustanovljeno prisustvo kardiomiopatije prije liječenja sadašnje epizode infarkta (1 bolesnik), bolesnici kojima nije učinjena ehokardiografija 5 dana od infarkta miokarda (9 bolesnika), neadekvatni uzorci krvi za ELISA (13 bolesnika), neodazivanje na kontrolni pregled za godinu dana (17 bolesnika).

5. REZULTATI

Završna statistička obrada učinjena je na 101 bolesniku. U konačnu analizu nisu ušli bolesnici koji su isključeni iz slijedećih razloga: smrt tijekom hospitalizacije (1 bolesnik), neadekvatna kvaliteta ehokardiografskog prozora za 3D analizu (15 bolesnika), reinfarkt miokarda unutar godinu dana (5 bolesnika), naknadno ustanovljeno prisustvo kardiomiopatije prije liječenja sadašnje epizode infarkta (1 bolesnik), bolesnici kojima nije učinjena ehokardiografija 5 dana od infarkta miokarda (9 bolesnika), neadekvatni uzorci krvi za ELISA (13 bolesnika), neodazivanje na kontrolni pregled za godinu dana (17 bolesnika).

5.1. Deskriptivna statistika

Prvo je učinjena univarijatna analiza. Posebno su u tablicama analizirane kontinuirajuće varijable koje su prikazane srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom u odnosu prema ESVi, a uspoređene su Mann-Whitney testom. Kategoričke varijable su prikazane brojem i udjelom, a uspoređene su -kvadrat testom uz Yatesovu korekciju. P vrijednosti <0,05 su statistički značajne. Povišeni ESVi, odnosno EDVi definirani su prema preporukama ESC-a kao EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, odnosno EDVi> 71 ml/m2 za žene i/ili ESVi>32 ml/m2 za muškarce odnosno ESVi>28 ml/m2 za žene. Rezultati su iskazani odvojeno prema ESVi i EDVi, ali ne za zajedno povišeni ESVi i EDVi. Razlog za to je što su svi bolesnici koji su imali povišen EDVi imali i povišen ESVi.

		Broj	Udio N %
EDVI povišen	Ne	90	89,1%
	Da	11	10,9%
ESVI povišen	Ne	61	60,4%
	Da	40	39,6%
EF S	>50%	35	34,7%
	<50%	66	65,3%
GLS	< -12.5%	38	38,4%
	> -12.5%	61	61,6%

Tablica 5.1 Pregled ehokardiografskih varijabli dobivenih ehokardiografijom tijekom kontrolnog pregleda godinu dana od preboljenog infarkta. EF S– ejekcijska frakcija lijevog ventrikula dobivena triplanarnom metodom po Simpsonu. GLS – eng. global longitudinal strain.

	Mean	Standardna devijacija	Maksimum	Minimum
Kontrolni EDV	107	36	206	46
Kontrolni ESV	63	31	149	19
Kontrolni EF S	43	12	70	15
GLS	-14,2	4,9	-1,3	-25,8
EDVi	54,0	17,9	107,3	28,9
ESVi	31,8	15,5	77,1	10,5

Tablica 5.2 Pregled ehokardiografskih varijabli dobivenih ehokardiografijom tijekom kontrolnog pregleda godinu dana od preboljenog infarkta. EF S– ejekcijska frakcija lijevog ventrikula dobivena triplanarnom metodom po Simpsonu. GLS – eng. global longitudinal strain

U tablici 5.1 prikazane su ehokardiografske vrijednosti dobivene na kontrolnom pregled za godinu dana. Vrijednosti EDVi i ESVi su u ovom radu promatrane kao pokazatelji patološkog remodeliranja. Za bolesnike koji su na kontrolnom pregledu imali EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, odnosno EDVi > 71 ml/m2 za žene, smatralo se da imaju prisutno patološko remodeliranje ventrikula. Isto tako, kada se koristio ESVi kao kriterij, muškarci čiji je ESVi > 32 ml/m2, odnosno žene čiji je ESVi > 28 ml/m2, imali su pozitiv promatran ishod, odnosno smatralo se da imaju znakove patološkog ventrikulskog remodeliranja. Kada se koristio EDVi kao kriterij, broj promatranih ishoda bio je 11, odnosno 10.9% dok, kada se koristio ESVi, broj ishoda bio je 40 odnosno 39,6% svih bolesnika imalo je znakove patološkog ventrikulskog remodeliranja. Čak 65,3% bolesnika imalo je znakove snižene EF LV (sa srednjom vrijednosti 43%±12), dok je 38,4% bolesnika imalo sniženi GLS (granična vrijednost određena kao -12.5%) kao drugi pokazatelj oštećenja sistoličke funkcije (-14,2±4,9).

5.2. Univarijatna analiza

Dalje je u obradi podataka učinjena univarijatna analiza. Prilikom univarijatne analize korišten je samo ESVi kao kriterij, obzirom na mali broj pozitivnih ishoda kada se koristi EDVi kao kriterij i samim time izrazite asimetrije podataka.

		ESVI				
		Normalan		Povišen		
		Broj	Udio N %	Broj	Udio N %	P
Spol	Ženski	24	39,3%	6	15,0%	
	Muški	37	60,7%	34	85,0%	0,014
Arterijska hipertenzija	Ne	24	39,3%	13	32,5%	
	Da	37	60,7%	27	67,5%	0,532
Šećerna bolest	Ne	54	88,5%	29	72,5%	
	Da	7	11,5%	11	27,5%	0,061
HLP	Ne	27	44,3%	24	60,0%	
	Da	34	55,7%	16	40,0%	0,155
Pušenje	Ne	29	47,5%	23	57,5%	
	Da	32	52,5%	17	42,5%	0,416
Cerebrovaskularni inzult	Ne	59	96,7%	40	100,0%	
	Da	2	3,3%	0	0,0%	0,517

Tablica 5.3 Odnos klasičnih čimbenika rizika za razvoj koronarne bolesti s pojavnošću patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema ESVi. HLP -dislipidemija

U tablici 5.3 pregled je klasičnih čimbenika rizika za razvoj aterosklerotske opstruktivne bolesti epikardnih koronarnih arterija. Od navedenih čimbenika, jedini koji je doveden u svezu s ishodom patološkog ventrikulskog remodeliranja je muški spol, p=0,014.

	ESVI				
	Normalan		Povišen		
	Mean	Standardna devijacija	Mean	Standardna devijacija	P
Dob (godine)	63	10	61	11	0,437
Sistolički tlak (mmHg)	134	23	124	20	0,043
Dijastolički tlak (mmHg)	79	11	78	12	0,703
Frekvencija (otkucaji/min)	73	12	80	17	0,014
Vrijeme do intervencije (minute)	283	168	291	171	0,576
SYNTAX	12,4	8,2	18,1	7,4	<0,001
Površina tijela (m2)	2,0	,2	2,0	,2	0,947

Tablica 5.4 Pregled vitalnih parametara prisutnih prilikom prijama u bolnicu te parametara vezanih za težinu koronarne bolesti (SYNTAX) odnosno ukupnog vremena ishemije (vrijeme do intervencije – vremenski period od početka bolova do otvaranja koronarne arterije balonom prilikom PCI).

U tablici 5.4 vidi se prikaz pojavnosti patološkog ventrikulskog remodeliranja u odnosu na vitalne pokazatelje prilikom prijama u bolnicu, odnosno u odnosu na vrijeme ishemije i težinu koronarne bolesti (izražene pomoću SYNTAX zbroja). Nađena je korelacija između patološke ventrikulske remodelacije i sistoličke vrijednosti krvnog tlaka kod prijama, odnosno bolesnici s nižom, ali još uvijek urednom, vrijednosti RR-a kod dolaska (124±20 mmHg kod bolesnika s kasnijim razvojem patološkog ventrikulskog remodeliranja određenog prema ESVi u odnosu na 134±23 mmHg u bolesnika koji nisu razvili patološku ventrikulsku remodelaciju prema istom kriteriju, p=0.043). Također, srčana frekvencija kod prijama ima korelaciju s kasnijim razvojem patološkog ventrikulskog remodeliranja – bolesnici koju su imali višu srčanu frekvenciju (80±17 vs. 73 ±12, p= 0,014) imali su veću vjerojatnost kasnije dilatacije lijevog ventrikula. Zanimljivo, nije nađena korelacija s vremenom ishemije (od pojave bolova do otvaranja koronarne arterije balonom) , ali je nađena snažna korelacija između težine koronarne bolesti (procijenjene SYNTAX zbrojem) i vjerojatnosti pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja (18,1±7,4 vs. 12,4±8,2, p<0,001).

		ESVI				
		Normalan		Povišen		
		Broj	Udio N %	Broj	Udio N %	P
KILLIP	1	60	100,0%	34	85,0%	
	2	0	0,0%	5	12,5%	
	4	0	0,0%	1	2,5%	0,008
Srčani ritam	Nodalni/blok	0	0,0%	2	5,0%	
	Fibrilacija atrija	3	5,0%	3	7,5%	
	Sinusni ritam	57	95,0%	35	87,5%	0,183
Koronarna arterija	ACD	26	43,3%	9	22,5%	
	ACx	16	26,7%	2	5,0%	
	LAD	18	30,0%	29	72,5%	<0,001
Broj zahvaćenih arterija	1	33	55,0%	19	47,5%	
	2	18	30,0%	11	27,5%	
	3	9	15,0%	10	25,0%	0,455

Tablica 5.5 Pregled utjecaja srčanog ritma i kliničkog statusa (prema KILLIP sustavu gradiranja) kod prijama i njihove povezanosti s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja. U tablici je također prikazana povezanost koronarne arterije koja čija je okluzija uzrokovala infarkt i remodeliranja te proširenosti koronarne bolesti (hemodinamski značajne stenoze jedne, dvije ili tri koronarne arterije)

Iz tablice 5.5 može se vidjeti povezanost patološkog ventrikulskog remodeliranja i kardiopulmonalnog statusa bolesnika kod prijama izraženog Killipovim sustavom klasifikacije. Bolesnici koji su imali prisutne znakove srčanog popuštanja kod prijama imali su veću vjerojatnost razvoja patološkog remodeliranja nakon godinu dana (za Kilip I 60 vs. 34, dok su u kategorijama Kilip II i IV svi bolesnici (5 bolesnika, odnosno 1 bolesnik) razvili patološko ventrikulsko remodeliranje, p=0,008). Iako je pokazana statistički značajna povezanost između Kilip klasifikcije i ishoda nakon godinu dana, potreban je oprez u interpretaciji zbog malog broja bolesnika koji su bili u Kilip II odnosno IV stadiju. Bolesnici kojima je okluzija LAD bila uzrok infarkta imali su značajno veću vjerojatnost za razvoj patološkog

ventrikulskog remodeliranja u odnosu na bolesnike kod kojih je infarkt uzrokovan okluzijom ACD ili Acx (za LAD 18 vs. 29 , p<0,001).

		ESVI				
		Normalan		Povišen		P
		Broj	Udio N %	Broj	Udio N %	
ASK pri prijemu	Ne	57	93,4%	34	85,0%	
	Da	4	6,6%	6	15,0%	0,188
ACEI pri prijemu	Ne	50	82,0%	28	70,0%	
	Da	11	18,0%	12	30,0%	0,225
ARB pri prijemu	Ne	54	88,5%	36	90,0%	
	Da	7	11,5%	4	10,0%	1,000
Beta-blokator pri prijemu	Ne	50	82,0%	28	70,0%	
	Da	11	18,0%	12	30,0%	0,225
Antikoagulantna terapija	Ne	59	96,7%	38	95,0%	
	Da	2	3,3%	2	5,0%	0,647
Statin pri prijemu	Ne	56	91,8%	34	85,0%	
	Da	5	8,2%	6	15,0%	0,336
Antitrombotska th pri prijemu	Ne	61	100,0%	37	92,5%	
	Da	0	0,0%	3	7,5%	0,059

Tablica 5.6 Prikaz odnosa kronične terapije koju su bolesnici imali prilikom prijama u bolnicu te ishoda odnosno pojavnosti patološkog ventrikulskog remodeliranja.

		ESVI				
		Normalan		Povišen		
		Broj	Udio N %	Broj	Udio N %	P
ASK pri otpustu	Ne	0	0,0%	0	0,0%	
	Da	61	100,0%	40	100,0%	NA
ACEI pri otpustu	Ne	8	13,1%	4	10,0%	
	Da	53	86,9%	36	90,0%	0,759
ARB pri otpustu	Ne	57	93,4%	38	95,0%	
	Da	4	6,6%	2	5,0%	1,000
Beta-blokator pri otpustu	Ne	10	16,4%	5	12,5%	
	Da	51	83,6%	35	87,5%	0,776
Antikoagulantna th pri otpustu	Ne	58	95,1%	34	85,0%	
	Da	3	4,9%	6	15,0%	0,086
Statin pri otpustu	Ne	1	1,6%	1	2,5%	
	Da	60	98,4%	39	97,5%	1,000
Antitrombotska th pri otpustu	Ne	1	1,6%	0	0,0%	
	Da	60	98,4%	40	100,0%	1,000

Tablica 5.7 Prikaz odnosa kronične terapije koju su bolesnici imali prilikom otpusta iz bolnice te ishoda odnosno pojavnosti patološkog ventrikulskog remodeliranja.

U tablicama 5.6 i 5.7 je prikaz terapije koju su bolesnici uzimali prije hospitalizacije te terapije s kojom su otpušteni iz bolnice. Vidljivo je da su bolesnici primali terapiju sukladno važećim smjernicama za liječenje akutnog infarkta miokarda. Također, nije nađena povezanost između vrste terapije koju su bolesnici uzimali prije hospitalizacije te nakon nje s patološkim ventrikulskim remodeliranjem (budući da bolesnici po otpustu imaju gotovo uniformnu terapiju, nije bilo očekivano naći statistički značajnu povezanost).

	ESVI				
	Normalan		Povišen		
	Mean	Standardna devijacija	Mean	Standardna devijacija	P
0h Troponin I (ng/L)	1872	5990	1006	2411	0,581
6h Troponin I (ng/L)	27462	20516	35685	21277	0,053
12h Troponin I (ng/L)	32187	19128	42054	16445	0,008
0h CK (U/L)	227	328	240	217	0,228
6h CK (U/L)	1414	1166	2727	2167	0,003
12h CK (U/L)	1375	941	2830	1769	<0,001
0h ALT (U/L)	26	13	32	22	0,066
6h ALT (U/L)	39	21	61	37	0,001
12h ALT (U/L)	41	21	71	36	<0,001
0h AST (U/L)	32	24	36	35	0,307
6h AST (U/L)	128	95	245	184	0,002
12h AST (U/L)	139	91	283	165	<0,001
0h GUP (mmol/L)	8,5	3,4	9,6	6,1	0,376
6h GUP (mmol/L)	7,5	2,8	9,3	5,7	0,232
12h GUP (mmol/L)	7,1	2,9	9,0	4,7	0,042
0h LDH (U/L)	224	85	232	74	0,410
6h LDH (U/L)	413	224	651	442	0,018
12h LDH (U/L)	463	247	848	474	<0,001
HbA1c (%)	5,9	1,2	6,0	1,2	0,948

Tablica 5.8 Pregled standardnih biokemijskih parametara i njihove korelacije s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema vrijednosti ESVI.

Tablica 5.8 prikazuje rezultate univarijatne analize klasičnih biokemijskih parametara određivanih u akutnoj fazi infarkta miokarda (unutar 12h od infarkta miokarda) i HbA1c koji je određivan unutar 72h od prijama u bolnicu. Učinjenom analizom dobivena je statistički značajna korelacija između vrijednosti hsTNI 12h po PCI (42054±16445 vs. 32187±19128; p=0,008), odnosno viša vrijednost čini pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja vjerojatnijom. Korelacija s višom vrijednosti nađena je i za vrijednost CK 6h nakon PCI (2727±2167vs. 1414±1166, p=0,003) te vrijednost CK 12h nakon PCI (2830±1769vs.1375±941;p<0,001). Vjerojatnost pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja korelirala je i s višom vrijednosti transaminaza i to za ALT izmjeren nakon 6h (61±37vs.39±21;p=0,001), ALT 12h nakon PCI (71±36 vs41.±21;p<0,001), AST 6h nakon PCI (245±184vs.128±95;p=0,002), AST 12h nakon PCI (283±165vs.139±91;p<0,001), LDH 6h nakon PCI (651±442vs.413±224;p=0,018) te LDH određenog 12h nakon PCI (848±474vs.463±247;p<0,001). Korelacija je nađena i za vrijednosti glukoze u plazmi mjerene 12h nakon PCI gdje su također više

izmjerene vrijednosti korelirale s većom vjerojatnošću patološkog ventrikulskog remodeliranja (9,0±4,7vs.7,1±2,9;p=0,042)

5.3. Univarijatna analiza NRG-1β i NTproBNP-a

Potom je učinjena univarijatna analiza izmjerenih vrijednosti NRG-1β i NTproBNP-a (kao kontrola vrijednosti eventualne korelacije NRG-1β). Uspoređivane su vrijednosti mjerene neposredno pred PCI te 12h nakon PCI i vrijednosti izmjerene nakon godinu dana. Budući da se promatrao manji odnos varijabli, sada je statistička obrada učinjena u odnosu prema EDVi odnosno prema ESVi pomoću kojih se definiralo prisustvo patološkog ventrikulskog remodeliranja.

	EDVI				
	Normalan N=90		Povišen N=11		
	Mean	Standardna devijacija	Mean	Standardna devijacija	
Neuregulin 1β (1. mjerenje) (pg/ml)	223,9	579,6	92,9	74,3	0,121
Neuregulin 1β (3. mjerenje) (pg/ml)	238,2	275,1	196,1	175,3	0,814
Neuregulin 1β (4. mjerenje) (pg/ml)	444,6	383,8	424,2	369,3	0,806
P (1 vs. 3.)	0,140		0,008		
P (1 vs. 4.)	<0,001		0,007		
NTproBNP (1. mjerenje) (pmol/L)	27,8	57,5	70,5	76,6	0,013
NTproBNP (3. mjerenje) (pmol/L)	49,3	71,1	78,8	55,1	0,032
NTproBNP (4. mjerenje) (pmol/L)	18,8	25,4	65,7	81,3	0,002
P (1 vs. 3.)	<0,001		0,059		
P (1 vs. 4.)	0,727		0,854		

Tablica 5.9 Prikaz odnosa vrijednosti neuregulina 1β i NTproBNP-a određivanih u prvih 12 h liječenja infarkta miokarda te kontrolnog mjerenja nakon godinu dana s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema EDVi-u

Iz tablice 5.9 može se vidjeti odnos NRG-1β i promatranog ishoda patološkog remodeliranja lijevog ventrikula definiranog prema EDVi. Prema dobivenim rezultatima ne postoji statistički značajna razlika između izmjerene vrijednosti cirkulirajućeg NRG-1β određenog neposredno prije PCI te 12h nakon njega (srednja vrijednost 92,9 vs. 223,9 odnosno 196,1 vs. 238,2) u skupini bolesnika koji su imali patološko remodeliranje ventrikula definirano prema EDVi-u i onih koji nisu (za prvo mjerenje NRG-1β p=0,121, za treće p=0,814). Također, nije nađena korelacija između razine cirkulirajućeg NRG-1β i prisustva znakova patološkog ventrikulsko remodeliranja prilikom kontrole godinu dana nakon preboljenog IM (srednja vrijednost 424,2 vs. 444,6; p=0,744). S druge strane, razina NTproBNP-a izmjerenog neposredno prije PCI (srednja vrijednost 70,56 vs. 27,8; p=0,013) i 12 h nakon (srednja vrijednost 78.8 vs. 49,3; p=0,032) bila je statistički značajno viša u bolesnika koji su imali patološko ventrikulsko remodeliranje. Nadalje, razina cirkulirajućeg NTproBNP-a određenog na kontroli nakon godinu dana, pokazala je dobru korelaciju s patološkim ventrikulskim remodeliranjem (srednja vrijednost 65,7 vs. 18,8; p=0,001).

	ESVI				
	Normalan N=60		Povišen N=41		P
	Mean	Standardna devijacija	Mean	Standardna devijacija	
Neuregulin 1β (1. mjerenje) (pg/ml)	247,2	692,9	152,3	167,9	0,392
Neuregulin 1β (3. mjerenje) (pg/ml)	214,5	256,9	261,3	278,9	0,350
Neuregulin 1β (4. mjerenje) (pg/ml)	443,2	421,0	441,0	313,8	0,744
P (1 vs. 3.)	0,408		0,013		
P (1 vs. 4.)	<0,001		<0,001		
NTproBNP (1. mjerenje) (pmol/L)	18,6	31,1	53,6	85,2	0,004
NTproBNP (3. mjerenje) (pmol/L)	37,0	48,8	75,2	88,3	0,001
NTproBNP (4. mjerenje) (pmol/L)	16,7	25,2	34,9	50,4	0,001
P (1 vs. 3.)	<0,001		<0,001		
P (1 vs. 4.)	0,373		0,545		

Tablica 5.10 Prikaz odnosa vrijednosti neuregulina 1β i NTproBNP-a određivanih u prvih 12h liječenja infarkta miokarda te kontrolnog mjerenja nakon godinu dana s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema ESVi-u.

Tablica 5.10 prikazuje odnos NRG-1β i promatranog ishoda patološkog remodeliranja lijevog ventrikula definiranog prema ESVi. Ono što je vidljivo jest da i prema ESVi kriteriju za patološko ventrikulsko remodeliranje ne postoji statistički značajna razlika u razini neuregulina između dvije skupine bolesnika (srednja vrijednost 152,3 vs. 247.2; p=0,392 za prvo mjerenje te srednja vrijednost 261,3 vs. 214,5; p=0,350 za treće mjerenje). Također, nije postojala statistički značajna razlika u razini cirkulirajućeg NRG-1β određenog na kontrolnom pregledu nakon godinu dana između dvije skupine bolesnika (srednja vrijednost 441,0 vs. 443,2; p=0,744). Koristeći ESVi kao kriterij za prisustvo patološkog ventrikulskog remodeliranja potvrđena je dobra korelacija razine NTproBNP-a i razvoja patološkog ventrikulskog remodeliranja, kako za prvo i treće mjerenje (srednja vrijednost 53,6 vs. 18,6; p=0,004; 75,2 vs. 37,0; p=0,001) tako i prilikom kontrolnog određivanja nakon godinu dana (34,9 vs. 16,7; p=0,001).

Ono što je također vidljivo iz tablice 5.9 i tablice 5.10 je razlika u dinamici kretanja NRG-1β u bolesnika koji su razvili patološko ventrikulsko remodeliranje i bolesnika koji nisu razvili. Tako je prema EDVi kriteriju vidljiv statistički značajan porast razine NRG-1β (92,9-196,1; p=0,008) unutar 12h, dok isto nije prisutno u skupini bolesnika koji nisu razvili patološko ventrikulsko remodeliranje (223,9-238,2; p=0,140). Statistički značajan porast razine NRG-1β je prisutan u obje skupine bolesnika prilikom kontrole za godinu dana (92,9-424,2; p=0,007 za skupinu s prisutnim remodeliranjem, odnosno 223,9-444,6; p<0,001 za skupinu bolesnika bez prisutnog remodeliranja). Slično opažanje vidljivo je i kada se koristi ESVi kao kriterij remodeliranja. Vidljiv je također statistički značajan porast razine NRG-1β unutar 12h u skupini bolesnika s prisutnim patološkim ventrikulskim remodeliranjem (152,3-261,3; p=0,013) dok je u skupini bolesnika koji nisu imali povišen ESVi takva dinamika kretanja neuregulina odsutna (247,2-214,5; p=0,408). I prema ovom kriteriju nema razlike u dinamici NRG-1β na kontrolnom pregledu za godinu dana, odnosno u obje skupine se prati statistički značajan porast razine cirkulirajućeg NRG-1β u odnosu na prvo vađenje (152,3-441,0; p<0,001 za bolesnike s prisutnim remodeliranjem, odnosno 247,2-443,2; p<0,001 za bolesnike u kojih nije bilo prisutno patološko ventrikulsko remodeliranje).

Zbog tog opažanja odlučili smo provjeriti kakav je odnos kretanja, odnosno dinamike NRG-1β izražene kao razlika između vrijednosti NRG-1β izmjerene neposredno pred PCI i nakon 12 h (ΔNRG 1β 1-3) te kao razlika između izmjerene vrijednosti NRG-1β neposredno prije PCI u kontrolnom pregledu za godinu dana (ΔNRG 1β 1-4) s prisustvom patološkog ventrikulskog remodeliranja.

	EDVI				
	Snižen		Povišen		P
	Mean	Standardna devijacija	Mean	Standardna devijacija	
ΔNRG 1β 1-3	-60,4	304,0	-99,3	128,7	0,177
ΔNRG 1β 1-4	-220,7	490,9	-331,3	345,5	0,578
ΔNTproBNP1-3	-21,4	34,3	-27,4	38,5	0,233
ΔNTproBNP1-4	9,0	47,1	4,8	35,2	0,571

Tablica 5.11 Prikaz odnosa dinamike vrijednosti NRG-1β te NTproBNP (između prvog i trećeg (ΔNRG 1β 1-3; ΔNTproBNP1-3) te prvog i četvrtog vađenja (ΔNRG 1β 1-4; ΔNTproBNP1-4)) i njihove razlike između dvije skupine bolesnika koristeći ESVi kao kriterij patološke ventrikulske remodelacije

Iz tablice 5.11 se može vidjeti da se iz kretanja vrijednosti NRG-1β u prvih 12h (ΔNRG 1β 1-3 -60.4 vs. -99,3; p=0,177) ne može utvrditi statistički značajna razlika između skupina bolesnika koja bi predvidjela pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja koristeći povišen EDVi kao kriterij. Također, iz razlike mjerenja neposredno pred PCI i na kontrolnom pregledu za godinu dana (ΔNRG 1β 1-4 -220,7 vs. -331,3; p=0,578) ne može se utvrditi statistički značajna razlika između dvije skupine bolesnika i time predvidjeti pojavnost patološkog ventrikulskog remodeliranja. Postoji, međutim, trend većeg porasta kod bolesnika koji su imali patološko ventrikulsko remodeliranje, ali bez statističke značajnosti. Promatran je i porast, odnosno kretanje NTproBNP unutar 12h te u periodu od godinu dana te također nije nađena statistički značajna razlika među skupinama.

	ESVi				
	Snižen		Povišen		P
	Mean	Standrdna devijacija	Mean	Standardna devijacija	
ΔNRG 1β 1-3	-40,8	295,8	-99,4	281,1	0,148
ΔNRG 1β 1-4	-196,0	551,1	-288,6	333,4	0,403
ΔNTproBNP1-3	-19,8	34,9	-25,2	34,5	0,025
ΔNTproBNP1-4	1,9	22,9	18,7	66,3	0,835

Tablica 5.12 Prikaz odnosa dinamike vrijednosti NRG-1β te NTproBNP (između prvog i trećeg(ΔNRG 1β 1-3; ΔNTproBNP1-3) te prvog i četvrtog vađenja (ΔNRG 1β 1-4; ΔNTproBNP1-4)) i njihove razlike između dvije skupine bolesnika koristeći ESVi kao kriterij patološke ventrikulske remodelacije

Iz tablice 5.12 vidljivo je da kada se koristi ESVi kao kriterij prisustva patološkog ventrikulskog remodeliranja dobiju se slični rezultati kao i kada se koristi EDVi kao kriterij. Postoji trend većeg porasta koncentracije NRG-1β u prvih 12 h (ΔNRG 1β 1-3 -40.8 vs. -99,4; p=0,148) no, ne može utvrditi statistički značajna razlika između skupina bolesnika koja bi predvidjela pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja. Također, iz razlike mjerenja neposredno pred PCI i na kontrolnom pregledu za godinu dana (ΔNRG 1β 1-4 -196,0 vs. -288,6; p=0,403) ne može se utvrditi statistički značajna razlika između dvije skupine bolesnika i time predvidjeti pojavnost patološkog ventrikulskog remodeliranja, ali je ponovno prisutan trend većeg porasta koncentracije NRG-1β. Kada se promatra kretanje NTproBNP u prvih 12 h, postoji statistički značajna razlika u dinamici rasta između dvije skupine bolesnika koja korelira s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja nakon godinu dana (srednja vrijednost -19,8 vs. -25,2, p=0,025) dok pad vrijednosti koji je zabilježen u periodu od godinu dana (vađenje neposredno pred PCI i na kontroli za godinu dana; 1,9 vs. 18,7, p=0,835 nije pokazao statistički značajnu korelaciju.

5.4. ROC analiza

U daljnjoj analizi podataka učinjena je ROC analiza kako bi se dodatno procijenila mogućnost i valjanost upotrebe NRG-1β kao nezavisnog prediktora patološkog ventrikulskog remodeliranja.

Area Under the Curve (površina ispod krivulje)

	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Neuregulin 1β (1. mjerenje)	,548	,062	,438	,427	,669
Neuregulin 1β (3. mjerenje)	,442	,062	,351	,321	,563
Neuregulin 1β (4. mjerenje)	,475	,062	,683	,354	,596
ΔNRG 1β 1-3	,590	,061	,148	,470	,709
ΔNRG 1β 1-4	,537	,061	,553	,417	,656

Tablica 5.13 Prikaz rezultata ROC analize za vrijednosti neuregulina mjerenog neposredno pred PCI, 12 h nakon te na kontrolnom pregledu za godinu dana te analize njihovih razlika (ΔNRG 1β 1-3 razlika između vrijednosti 1. i 3. mjerenja; ΔNRG 1β 1-4 razlika između vrijednosti 1. i 4. mjerenja) u odnosu na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema EDVi

ROC analizom nije nađena statistički značajna povezanost između izmjerenih vrijednosti NRG-1β te pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja (kada se koristi povišen EDVi kao kriterij). Također, nije nađena ni povezanost između razlike 1. mjerenja i 3. mjerenja odnosno 1. mjerenja i 4. mjerenja i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja.

Area Under the Curve (površina ispod krivulje)

	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Neuregulin 1β (1. mjerenje)	,656	,091	,108	,478	,835
Neuregulin 1β (3. mjerenje)	,523	,095	,814	,336	,710
Neuregulin 1β (4. mjerenje)	,507	,105	,944	,302	,712
ΔNRG 1β 1-3	,631	,068	,177	,499	,764
ΔNRG 1β 1-4	,567	,089	,493	,392	,741

Tablica 5.14 Prikaz rezultata ROC analize za vrijednosti neuregulina mjerenog neposredno pred PCI, 12 h nakon te na kontrolnom pregledu za godinu dana te analize njihovih razlika (ΔNRG 1β 1-3 razlika između vrijednosti 1. i 3. mjerenja; ΔNRG 1β 1-4 razlika između vrijednosti 1. i 4. mjerenja) u odnosu na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema ESVi

Daljnjom ROC analizom podataka (tablica 5.14), ovaj puta koristeći ESVi kao kriterij za remodeliranje, nije nađena statistički značajna povezanost vrijednosti NRG-1β i vjerojatnosti pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja niti je vrijednost, odnosno površina ispod krivulje takva da bi se NRG-1β moga smatrati pouzdanim nezavisnim prediktorom patološkog ventrikulskog remodeliranja.

Area Under the Curve (površina ispod krivulje)

	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NTproBNP (1. mjerenje)	,684	,091	,060	,506	,862
NTproBNP (3. mjerenje)	,678	,090	,068	,502	,855
NTproBNP (4. mjerenje)	,768	,071	,006	,629	,906
ΔNTproBNP1-3	,398	,093	,297	,215	,581
ΔNTproBNP1-4	,466	,112	,730	,247	,686

Tablica 5.15 Prikaz rezultata ROC analize za vrijednosti NTproBNP-a mjerenog neposredno pred PCI, 12 h nakon te na kontrolnom pregledu za godinu dana te analize njihovih razlika (ΔNTproBNP1-3 razlika između vrijednosti 1. i 3. mjerenja; ΔNTproBNP1-4 razlika između vrijednosti 1. i 4. mjerenja) u odnosu na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema EDVi

Kada se promatra prediktivna vrijednost NTproBNP prema patološkom ventrikulskom remodeliranju, od promatranih vrijednosti najbolju korelaciju ima vrijednost NTproBNP određivanog tijekom kontrolnog pregleda s dobrom korelacijom (AUC 0.768 uz p=0.006). Obzirom da je poznata korelacija vrijednosti NTproBNP-a i srčanog zatajivanja, može se zaključiti da je EDVi koji smo odredili kao pokazatelja patološkog remodeliranja uistinu i dobro definirao patološko ventrikulsko remodeliranje.

Area Under the Curve (površina ispod krivulje)

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NTproBNP (1. mjerenje)	,677	,060	,006	,559	,795
NTproBNP (3. mjerenje)	,694	,057	,003	,582	,806
NTproBNP (4. mjerenje)	,677	,059	,006	,561	,793
ΔNTproBNP1-3	,374	,063	,051	,250	,498
ΔNTproBNP1-4	,537	,068	,565	,403	,671

Tablica 5.16 Prikaz rezultata ROC analize za vrijednosti NTproBNP-a mjerenog neposredno pred PCI, 12 h nakon te na kontrolnom pregledu za godinu dana te analize njihovih razlika (ΔNTproBNP1-3 razlika između vrijednosti 1. i 3. mjerenja; ΔNTproBNP1-4 razlika između vrijednosti 1. i 4. mjerenja) u odnosu na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja definiranog prema EDVi

U tablici 5.16 vidljivo je da ukoliko se patološko ventrikulsko remodeliranje definira prema povećanju ESVi, postoji statistički značajna korelacija između vrijednosti NTproBNP vađenog neposredno pred PCI te 12 h nakon kao i na dan kontrole. Međutim, obzirom na relativno malo područje ispod krivulje (AUC), NTproBNP je slab nezavisni prediktor patološkog ventrikulskog remodeliranja.

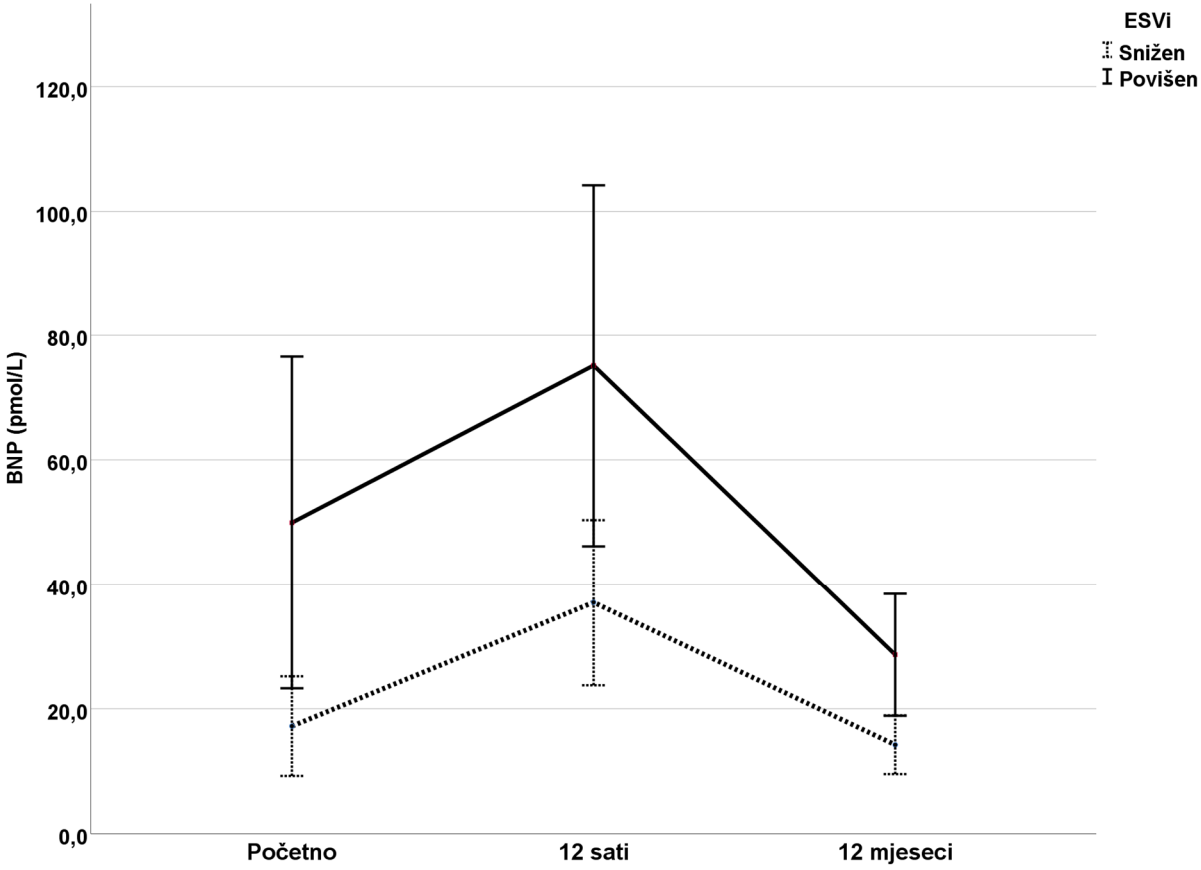
U daljnjoj statističkoj obradi podataka učinjena je multivarijatna analiza kliničkih, antropometrijskih i anatomskih parametara koji su pokazali statistički značajnu razliku u univarijatnoj analizi. Klasifikacija kardiopulmonalnog statusa prema KILIP-u je izuzeta iz analize zbog izrazite asimetrije podataka.

	ESVi					
	Snižen			Povišen		
	Medijan	95% interval pouzdanosti		Medijan	95% interval pouzdanosti	
NTproBNP (1. mjerenje) (pmol/L)	5,5	2,6	8,8	20,8	9,6	41,2
NTproBNP (3. mjerenje) (pmol/L)	19,0	12,8	30,4	39,1	30,9	72,5
NTproBNP (4. mjerenje) (pmol/L)	8,7	5,8	13,4	18,6	10,7	23,6
Neuregulin 1β (1. mjerenje) (pg/ml)	122,2	101,6	139,2	108,8	76,8	128,5
Neuregulin 1β (3. mjerenje) (pg/ml)	135,7	111,3	159,6	152,0	127,0	214,3
Neuregulin 1β (4. mjerenje) (pg/ml)	331,0	250,6	535,9	354,8	250,6	616,3

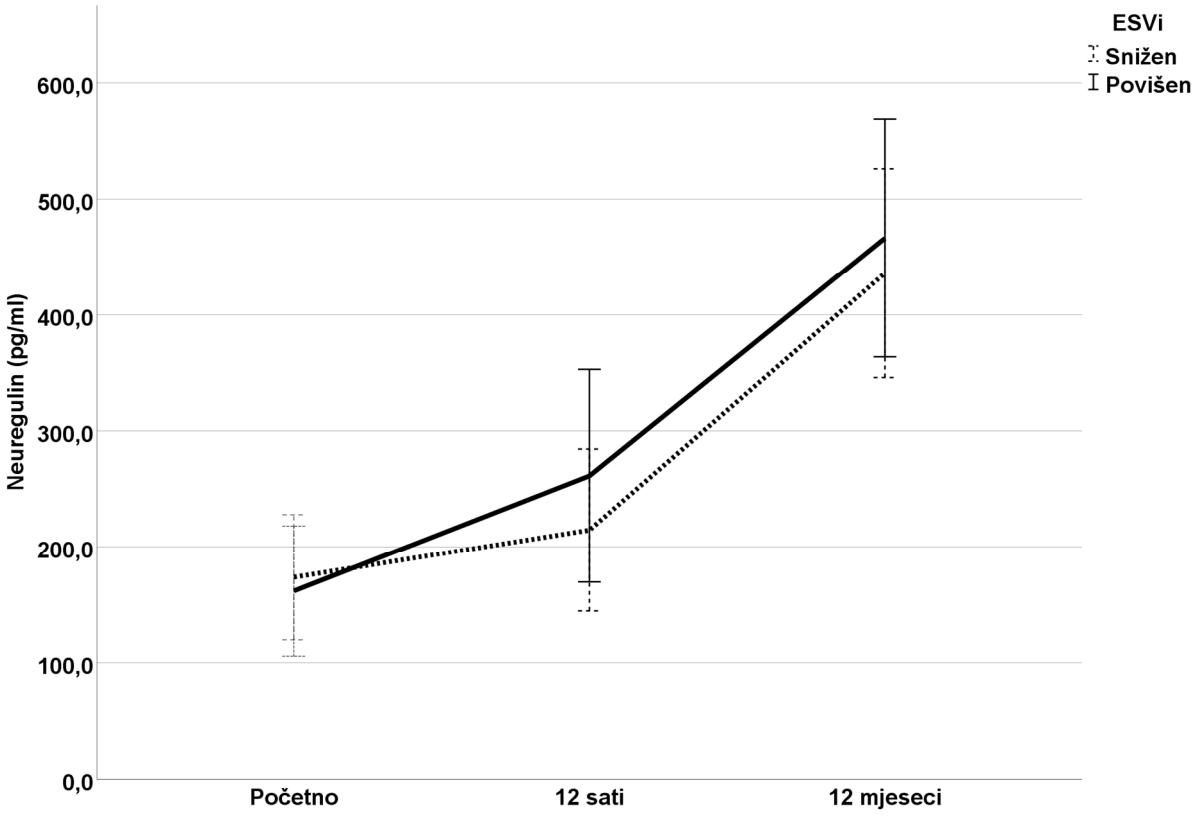
Tablica 5.17 Medijan koncentracije BNP i NRG (P vrijednosti iste kao u prethodnoj tablici)

	ESVi					
	Snižen			Povišen		
	Medijan	95% interval pouzdanosti		Medijan	95% interval pouzdanosti	
ΔNTproBNP1-3	9,7	5,8	17,2	20,6	15,7	32,1
ΔNTproBNP1-4	1,9	-,2	3,7	2,4	-11,7	8,5
ΔNRG 1β 1-3	10,5	-10,6	26,6	29,8	8,2	93,9
ΔNRG 1β 1-4	192,2	45,4	382,8	200,5	118,1	423,1

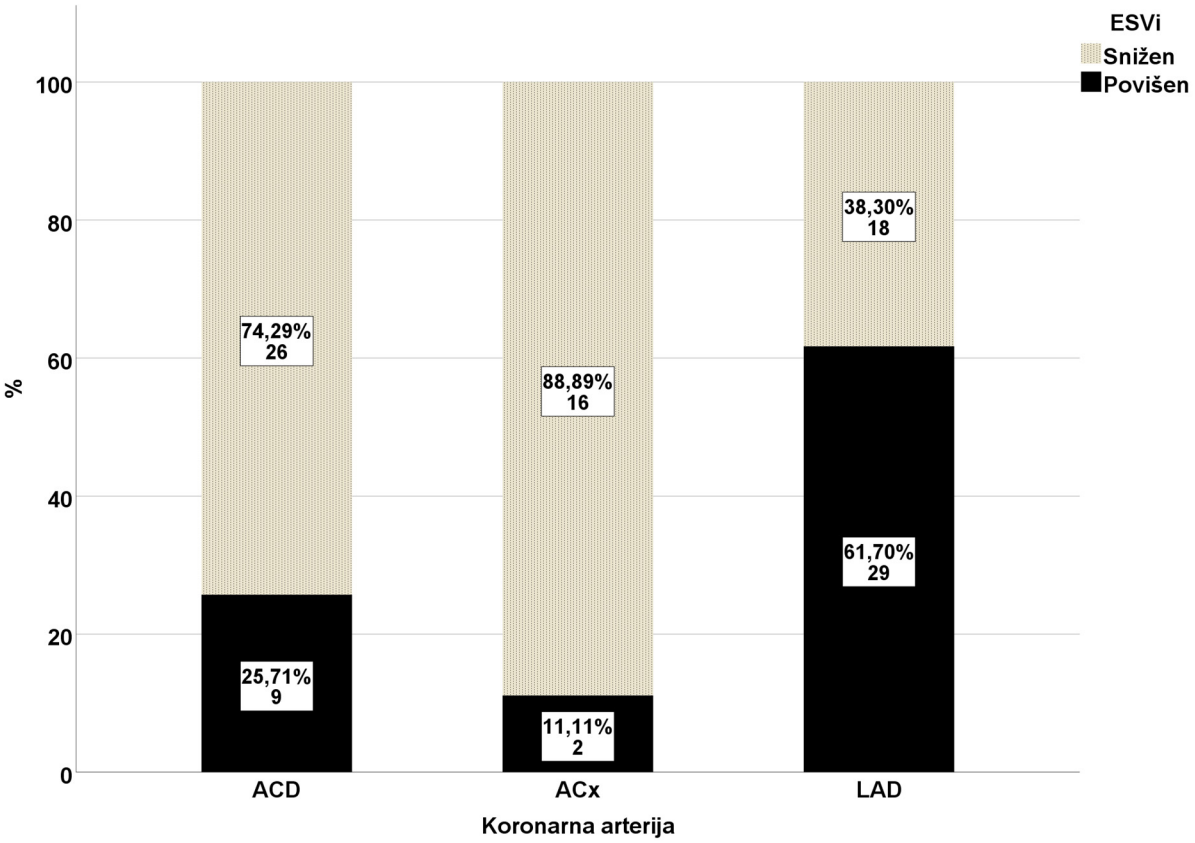
Tablica 5.18 Medijan promjene koncentracije BNP i NRG (P vrijednosti iste kao u prethodnoj tablici)



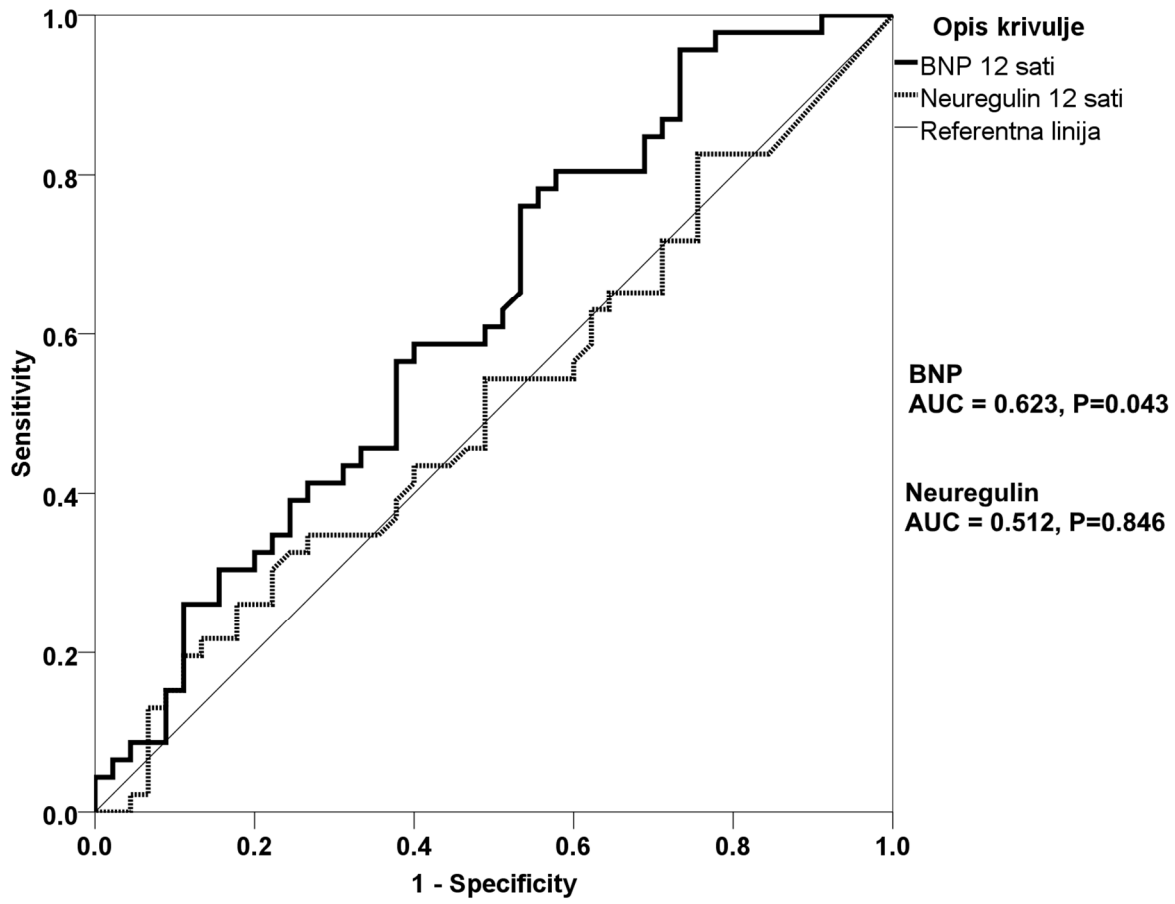
Slika 5.1 Promjena koncentracije BNP tijekom ispitivanja



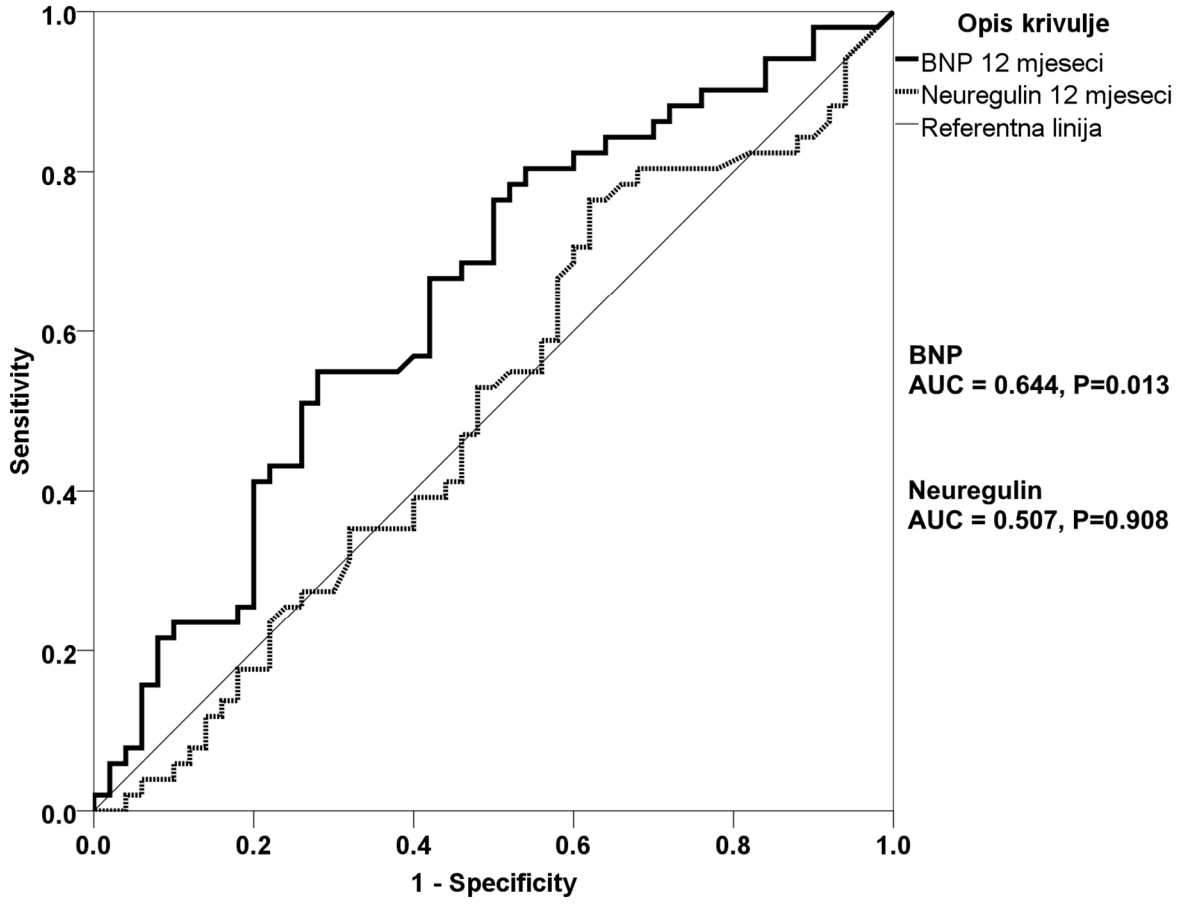
Slika 5.2 Promjena koncentracije neuregulina tijekom ispitivanja



Slika 5.3 Povezanost ESVi i zahvaćene koronarne arterije.



Slika 5.4 Prikaz ROC krivulja za NTproBNP i Neuregulin 1β za vađenje 12h nakon PCI u odnosu na pojavnost ventrikulskog remodeliranja (definiranog prema ESVi)



Slika 5.5 Prikaz ROC krivulja za NTproBNP i Neuregulin 1β za vađenje na kontrolnom pregledu nakon 12 mjeseci u odnosu na pojavnost ventrikulskog remodeliranja (definiranog prema ESVi)

5.5. Multivarijatni model

	B	SE	P	OR	95% interval pouzdanosti	
Model 1 (spol, sistolički tlak, frekvencija)						
Muški spol	1,179	0,549	0,032	3,252	1,109	9,534
Sistolički tlak	-0,026	0,012	0,027	0,974	0,952	0,997
Frekvencija	0,043	0,017	0,010	1,044	1,010	1,078
Model 2 (Model 1 + SYNTAX)						
Muški spol	0,923	0,568	0,105	2,516	0,826	7,668
Sistolički tlak	-0,022	0,012	0,057	0,978	0,956	1,001
Frekvencija	0,039	0,017	0,022	1,040	1,006	1,075
SYNTAX	0,068	0,030	0,025	1,070	1,009	1,135
Model 3 (Model 1 + arterija)						
Sistolički tlak (mmHg)	-0,024	0,012	0,039	0,976	0,954	0,999
Koronarna arterija						
ACD vs. LAD	-1,482	0,513	0,004	0,227	0,083	0,621
ACx vs. LAD	-2,390	0,820	0,004	0,092	0,018	0,457
Model 4 (Model 1 + SYNTAX + arterija)						
Sistolički tlak (mmHg)	-0,021	0,012	0,074	0,979	0,957	1,002
Koronarna arterija			0,011			
ACD vs. LAD	-1,256	0,531	0,018	0,285	0,101	0,806
ACx vs. LAD	-2,006	0,845	0,018	0,135	0,026	0,705
SYNTAX	0,052	0,030	0,081	1,054	0,994	1,117
Model 5 (SYNTAX + arterija)						
Koronarna arterija						
ACD vs. LAD	-1,248	0,515	0,015	0,287	0,105	0,789
ACx vs. LAD	-2,051	0,832	0,014	0,129	0,025	0,657
SYNTAX	0,063	0,029	0,032	1,065	1,005	1,128

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; OR – omjer šansi

Tablica 5.19 Multivarijatna analiza kliničkih, antropometrijskih i anatomskih parametara koji su pokazali statistički značajnu razliku u univarijatnoj analizi (izuzev KILLIP zbog nepovoljne distribucije).

		Spol	Sistolički tlak	Frekvencija	SYNTAX
Spol	Koeficijent	1,000	-0,184	-0,032	0,205*
	P	.	0,066	0,753	0,042
Sistolički tlak	Koeficijent	-,184	1,000	0,085	-0,215*
	P	0,066	.	0,402	0,033
Frekvencija	Koeficijent	-0,032	0,085	1,000	0,114
	P	0,753	0,402	.	0,268
SYNTAX	Koeficijent	0,205*	-0,215*	0,114	1,000
	P	0,042	0,033	0,268	.

Tablica 5.20 Spearmanova korelacija kliničkih parametara uvrštenih u multivarijatnu analizu. *. Korelacija je značajna na razini 0.05.

	B	SE	P	OR	95% interval pouzdanosti	
Model 1 (BNP, troponin, CK, AST, ALT, LDH mjereni nakon 12 sati)						
BNP_12	0,011	0,005	0,023	1,011	1,001	1,020
AST_12	0,009	0,002	<0,001	1,009	1,004	1,013
Model 2 (BNP_12, AST_12 + spol, sistolički tlak, frekvencija)						
BNP_12	0,012	0,005	0,020	1,012	1,002	1,021
AST_12	0,007	0,002	0,002	1,007	1,003	1,012
Sistolički tlak	-0,033	0,016	0,043	0,967	0,937	0,999
Frekvencija	0,039	0,022	0,069	1,040	0,997	1,085
Model 3 (Model 2 + SYNTAX)						
BNP_12	0,012	0,005	0,021	1,012	1,002	1,023
AST_12	0,007	0,002	0,005	1,007	1,002	1,011
Sistolički tlak	-0,034	0,016	0,039	0,966	0,936	0,998
Frekvencija	0,037	0,021	0,086	1,038	0,995	1,082
Model 4 (Model 1 + SYNTAX + arterija)						
BNP_12	0,017	0,006	0,002	1,018	1,006	1,029
AST_12	0,008	0,003	0,007	1,008	1,002	1,014
Sistolički tlak	-0,035	0,018	0,047	0,965	0,932	1,000
Koronarna arterija						
ACD vs. LAD	-2,005	0,705	0,004	0,135	0,034	0,536
ACx vs. LAD	-4,949	1,876	0,008	0,007	<0,001	0,280

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; OR – omjer šansi

Tablica 5.21 Multivarijatna analiza laboratorijskih parametara koji su imali najsnažniju prediktivnu vrijednost u univarijatnoj analizi i njihovo sljubljivanje s prethodnim kliničkim, antropometrijskim i anatomskim parametrima.

		BNP_12	Trop_12	CK_12	ALT_12	AST_12	GUP_12	LDH_12
BNP_12	Koeficijent	1,000	0,006	0,005	0,016	0,060	0,043	0,036
	P	.	0,955	0,962	0,882	0,576	0,722	0,741
Troponin I_12	Koeficijent	0,006	1,000	0,840**	0,739**	0,820**	0,176	0,819**
	P	0,955	.	<0,001	<0,001	<0,001	,128	<0,001
CK_12	Koeficijent	0,005	0,840**	1,000	0,819**	0,947**	0,240*	0,915**
	P	0,962	<0,001	.	<0,001	<0,001	0,035	<0,001
ALT_12	Koeficijent	0,016	0,739**	0,819**	1,000	,877**	0,229*	0,846**
	P	0,882	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,045	<0,001
AST_12	Koeficijent	0,060	0,820**	0,947**	0,877**	1,000	0,252*	0,958**
	P	0,576	<0,001	<0,001	<0,001	.	0,027	<0,001
GUP_12	Koeficijent	0,043	0,176	0,240*	0,229*	0,252*	1,000	0,320**
	P	0,722	0,128	0,035	0,045	0,027	.	0,005
LDH_12	Koeficijent	0,036	0,819**	0,915**	0,846**	0,958**	0,320**	1,000
	P	0,741	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	.

Tablica 5.22 Međusobna povezanost pojedinih laboratorijskih parametara, Spearmanova korelacija.

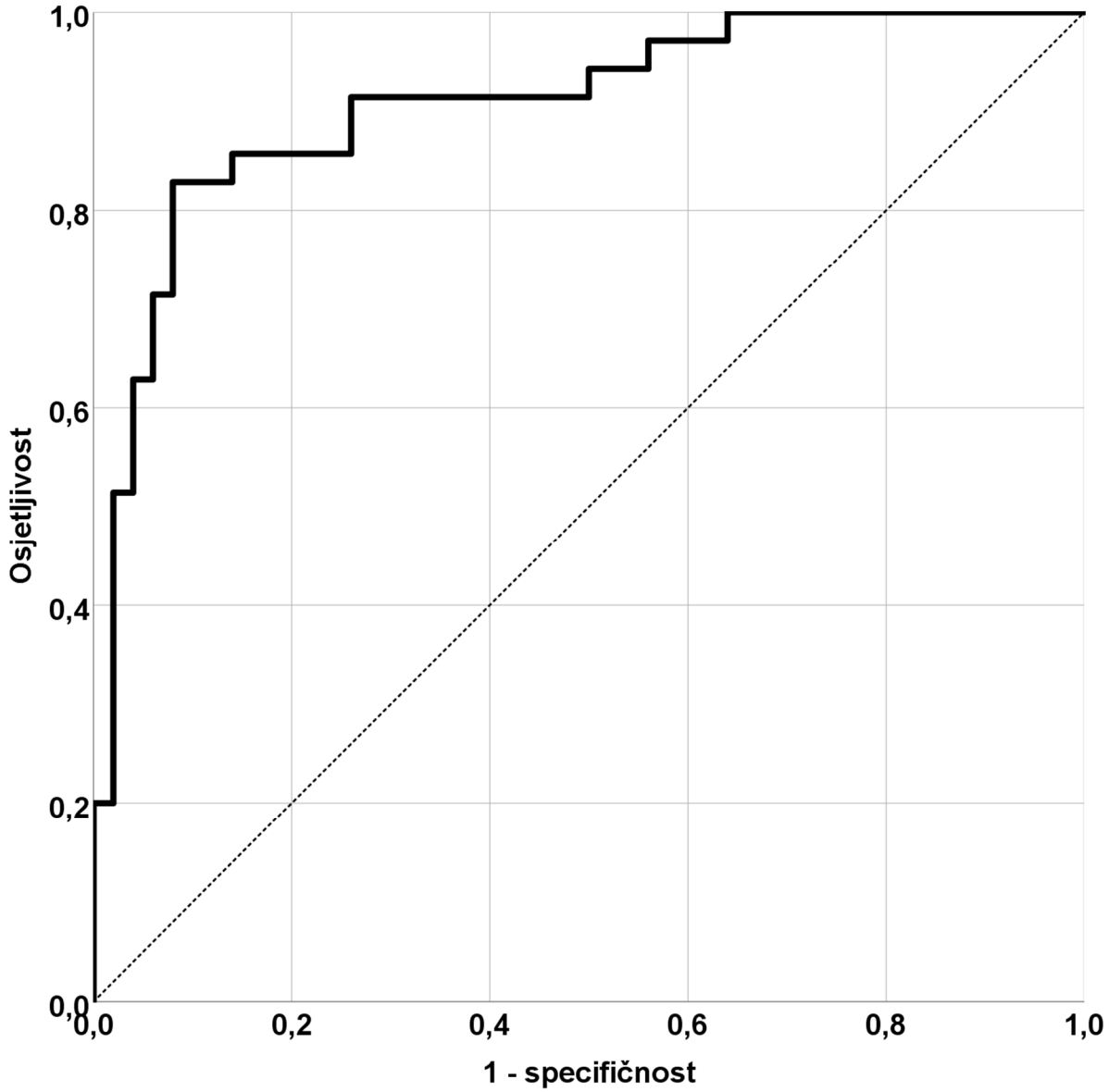
** Korelacija je statistički značajna na razini 0,01

* Korelacija je statistički značajna na razini 0,05

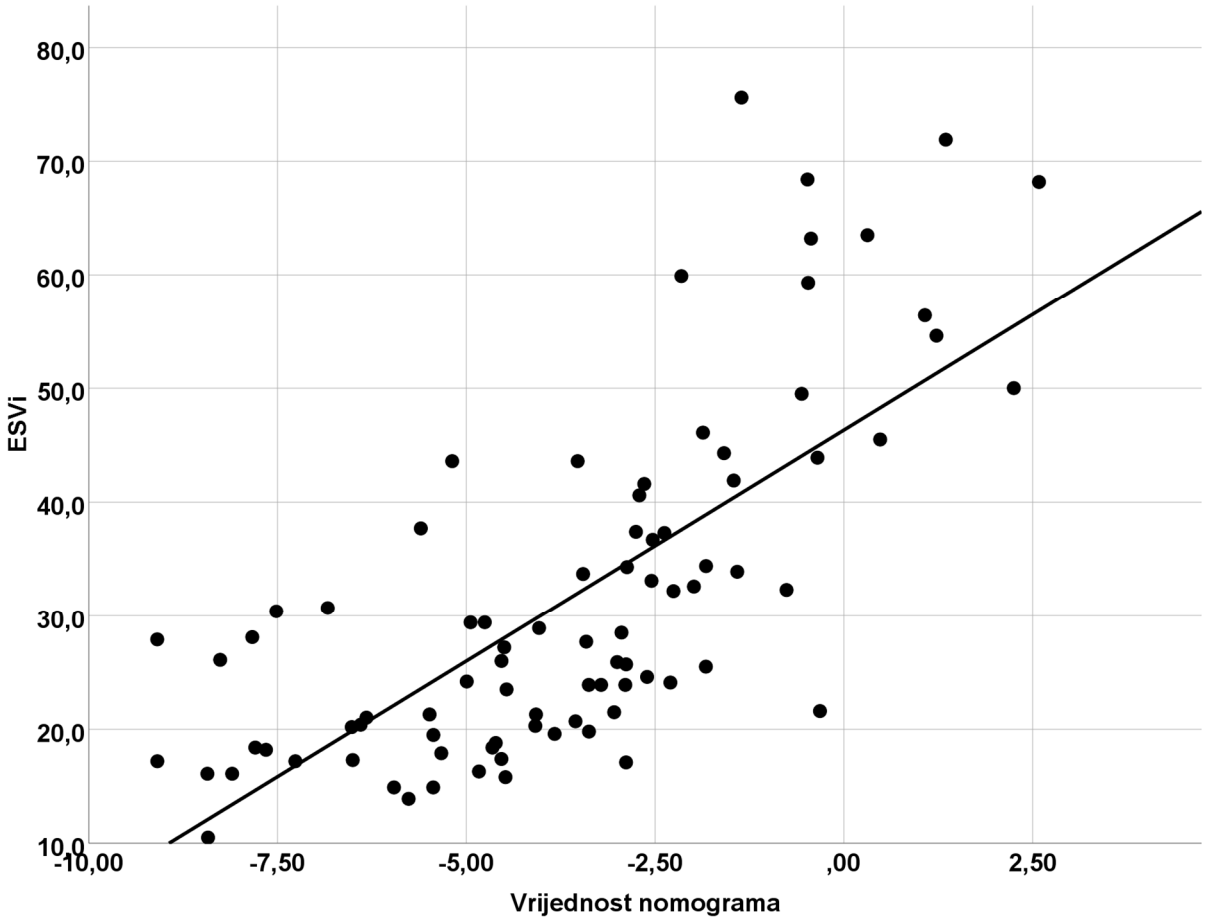
S ciljem objedinjavanja prediktivne vrijednosti svakog parametra, načinjena je regresijska jednadžba koristeći nestandardizirane koeficijente za svaki parametar:

(BNP_12 × 0,017 + AST_12 × 0,008 – sistola × 0,035) – 2,005 (za ACD) ili – 4,949 (za ACx)

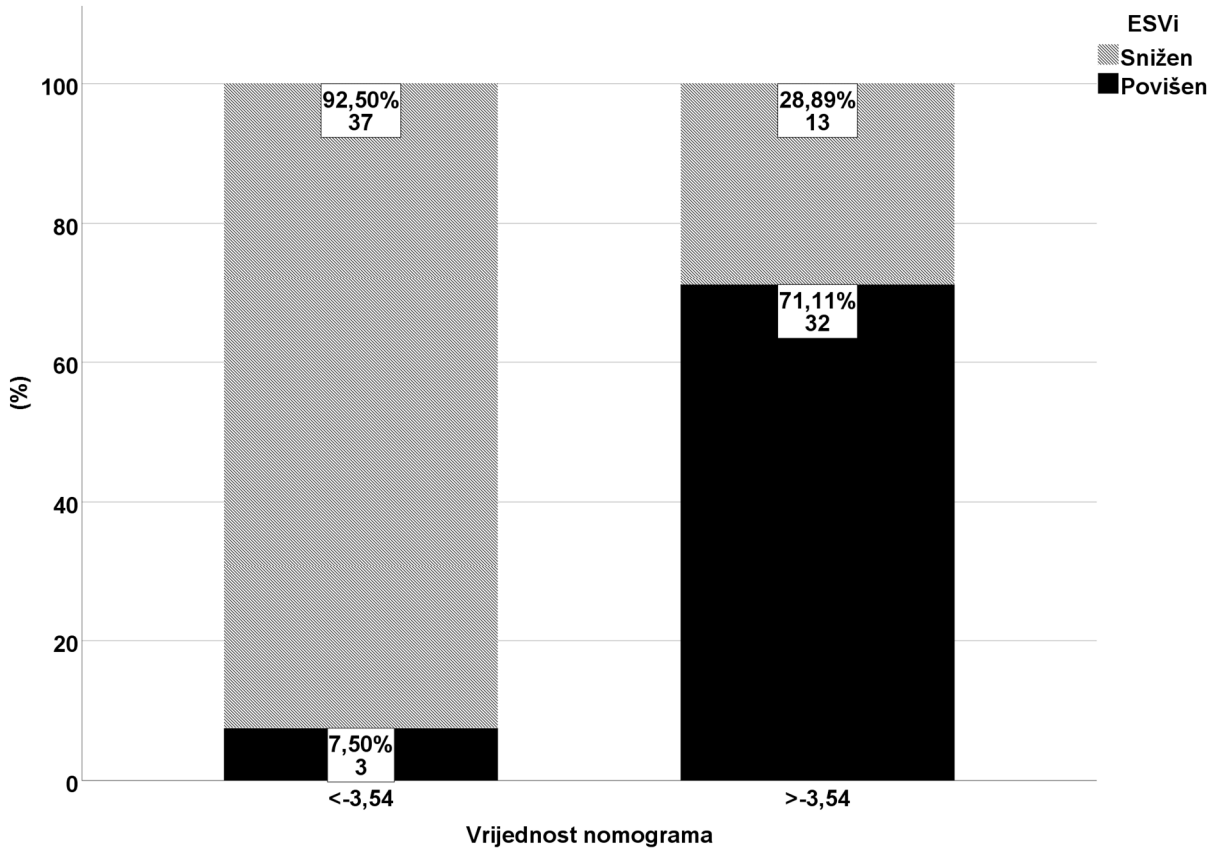
Potom je učinjena ROC analiza kojom je nađena izvrsna prediktivna vrijednost nomograma. Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,907 (95% CI 0,842 - 0,973). Vrijednost nomograma od -3,54, imala je osjetljivost od 91,4% uz specifičnost od 74,0%.



Slika 5.7 ROC krivulja koja pokazuje dijagnostičku preciznost nomograma u predviđanju povišenog ESVi.



Slika 5.8 Korelacija ESVi i vrijednosti nomograma



Slika 5.9 Povezanost sniženog ili povišenog ESVi s prethodno definiranom vrijednošću nomograma koja ima najbolju diskriminirajuću vrijednost.

6. RASPRAVA

6.1. Vrijednost neuregulina kao nezavisnog prediktora

Neregulin 1 ligand je koji se veže za HER2/HER4 dimer receptora i ključan je u razvoju srca i srčanoj fiziologiji nakon završenog razvoja. Regulira kontrakciju miokarda, simpatikovagalnu ravnotežu i dinamički sudjeluje u hemodinamskoj homeostazi kardiovaskularnog sustava. I dok je inhibicija HER signalizacije važna terapija tumora dojke, a možda i drugih karcinoma, aktivacija HER signalizacije je u razvoju kao novi farmakološki pristup liječenju kongestivnog zatajivanja srca (59). Osobito β izoforme NRG-1 dramatično poboljšavaju srčanu funkciju i preživljenje kada se primjenjuje u životinjskim modelima zatajivanja srca (114). Na prvim studijama provedenim na ljudima nađeno je da kratkoročno davanje intravenskog rekombinantnog NRG-1β poboljšava srčanu funkciju i preživljenje u bolesnika s različitim oblicima kardiomiopatija (69). Budući da su brojna pretklinička istraživanja na životinjskim modelima dokazala povezanost između NRG-1β i razvoja srca te s obzirom na dokazanu ulogu NRG-1β glasničkog sustava u protekciji miokarda kod tlačnog i ishemijskog opterećenja srca, odlučili smo se istražiti moguću ulogu plazmatske razine NRG-1β u bolesnika s infarktom miokarda s ST elevacijom. U našem istraživanju postavili smo hipotezu da razina plazmatskog NRG-1β mjerena u prvih 12h od infarkta miokarda može predvidjeti konačni stupanj oštećenja srčanog mišića, odnosno pojavu nepovoljnog ventrikulskog remodeliranja. Kao metodološku provjeru te kao model za usporedbu, bolesnicima je određivan i NT-proBNP kod kojeg je dokazana mogućnost predikcije patološkog ventrikulskog remodeliranja u navedenoj populaciji bolesnika.

Patološko ventrikulsko remodeliranje definirali smo preporukama ESC-a kao EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, odnosno EDVi > 71 ml/m2 za žene i/ili ESVi>32 ml/m2 za muškarce odnosno ESVi > 28 ml/m2 za žene.

U tablicama 5.9 i 5.10 prikazani su rezultati korelacije NRG-1β te pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Kao što je iz rezultata vidljivo, vrijednosti NRG-a nisu statistički značajno korelirale s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja. S druge strane, vrijednosti NTproBNP-a imale su dobru korelaciju s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja – kao prediktor u akutnoj fazi (p=0,013 za EDVi te 0,004 za ESVi za nulto vađenje, p=0,032 prema EDVi i p=0,001 prema ESVi za vađenje 12h nakon revaskularizacije) tako i kao biokemijski marker na kontroli (p=0,002 prema EDVi; p=0,001 prema ESVi). Također, u obradi je uočena razlika između kretanja vrijednost NRG-1β i NT-proBNP-a. Kod svih bolesnika, neovisno o pojavi patološkog ventrikulskog remodeliranja, vrijednosti NT-proBNP-a su bile više neposredno prije PCI te 12h nakon PCI u odnosu na vrijednost izmjerenu na

kontrolnom pregledu nakon godinu dana. S druge strane, dinamika kretanja NRG-1β je bila da se pratio porast razine koncentracije serumskog NRG-1β u svih bolesnika, dosežući najveću izmjerenu vrijednost na kontrolnom pregledu nakon godinu dana. Moguće objašnjenje ove dinamike NRG-1β je terapija infarkta miokarda koja smanjuje endotelnu disfunkciju te time i razinu NRG-1 β. Ponukani ovom razlikom u dinamici, u našoj analizi odlučili smo se provjeriti da li razlika vrijednosti koncentracije NRG-1β mjerena 12 h nakon PCI i neposredno prije PCI može biti prediktor patološkog ventrikulskog remodeliranja – također nije nađena statistički značajna korelacija. Učinjenom ROC analizom dobivena je mala površina ispod krivulje, kako za apsolutne vrijednosti NRG-a tako i za razlike vrijednosti između dva mjerenja, bez statistički značajne povezanosti s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja. Na temelju navedenih rezultata, može se zaključiti da hipoteza našeg istraživanja nije dokazana, odnosno da se ne može predvidjeti pojava patološkog ventrikulskog remodeliranja na temelju koncentracije NRG-1β u akutnoj fazi (neposredno prije te 12 h nakon PCI). Kod interpretacije podataka je potreban oprez, jer je obzirom na dobiven raspon vrijednosti NRG-1 β u svim mjerenjima, odnosno na visoke standardne devijacije u rezultatima, jasno da je uzorak bolesnika premalen za donošenje definitivnog zaključka. Može se međutim zaključiti da bi, obzirom na malenu površinu ispod krivulje u ROC analizi, kada bi se i većim uzorkom našla statistički značajna povezanost, vrijednost NRG-1β kao prediktor bila slaba (niska osjetljivost).

Prema ranijim istraživanjima cirkulirajuća razina NRG-1β ne odražava u potpunosti zbivanja u miokardu te je djelomično ekstrakardijalnog podrijetla. (59). Također, poznato je da NRG-1β igra važnu ulogu u zaštiti miokarda, odnosno u odgovoru na ishemijsku ozljedu te potiče angiogenezu. Dokazano je da koncentracija NRG-1β raste unutar endotelnih stanica kao odgovor na ishemijsku ozljedu (115). Geisberg i dr. dokazali su da je koncentracija NRG-1β u plazmi statistički značajno viša u bolesnika s ishemijom induciranom stresom (116). U istom istraživanju pokazao se trend k višim koncentracijama NRG-1β u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris. U ranijim istraživanjima pokazana je i angiogena funkcija NRG-1β. Russell i dr. su u pretkliničkom *in vivo* istraživanju na štakorima pokazali proangiogeni učinak NRG-1 (117). Angiogeneza je većinom regulirana interakcijom između VEGF i angiopoietina (Ang-1), međutim točan mehanizam djelovanja NRG1β u angiogenezi nije poznat. U istraživanju Panutsopulos i dr. nađeno je da NRG-1 može inducirati lučenje VEGF u endotelnim stanicama (118). Nakaoka i dr. pokazali su da stimulacija s NRG-1β povećava ekspresiju Ang-1 u srcu (119). Također, pokazano je da je razina NRG-1β pozitivno korelirala sa serumskom razinom VEGF i Ang-1. Tako da je, prema rezultatima navedenih istraživanja, moguće objašnjenje uloge NRG-1β u angiogenezi upravo stimulacija lučenja poznatih faktora angiogeneze te povećavanje osjetljivosti stanica na njihov učinak. Rezultatima navedenih istraživanja vodili smo se i prilikom postavljanja naše hipoteze. Naime, smatrali smo da će se kroz razinu NRG-1β moći vidjeti stupanj oštećenja miokarda u akutnoj fazi (kao posljedicu aktivacije mehanizma zaštite miokarda i pokušaja organizma da se smanji infarcirana zona miokarda) te time predvidjeti vjerojatnost patološkog ventrikulskog remodeliranja.

U istraživanju provedenom 2011., Geisberg i dr., su uspoređivali težinu koronarne bolesti s razinom cirkulirajućeg neuregulina 1-beta te VEGF (116) u 60 bolesnika. Rezultati istraživanja su pokazali inverznu relaciju cirkulirajućeg neuregulina 1- beta u plazmi u odnosu na težinu koronarne bolesti. U našem istraživanju težina koronarne bolesti procjenjivana je na dva načina – broj zahvaćenih koronarnih arterija te računanjem SYNTAX zbroja. Usporedbom SYNTAX zbroja između dvaju skupina bolesnika, nađena je statistički značajna razlika – bolesnici koji su imali povišen ESVi nakon godinu dana, odnosno znakove patološkog ventrikulskog remodeliranja, imali su viši SYNTAX zbroj (18,1±7,4 za bolesnike s povišenim ESVi vs. 12,4±8,2 za bolesnike s urednim ESVi i statističkom značajnošću $p<0,001$). Kod procjene težine koronarne bolesti izražene brojen zahvaćenih koronarnih arterija, nije nađena povezanost između pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja i broja zahvaćenih arterija. Razlika u rezultati između dvije metode može se tumačiti većom preciznosti SYNTAX zbroja, odnosno to što se SYNTAX zbrojem donekle uspijeva uzeti u obzir morfologija koronarnih arterija i stenotičkih promjena, uključujući i kalcifikacije (iako ne u potpunosti). Također, SYNTAX može djelom sugerirati i težinu i kompleksnost PCI što utječe na kvalitetu postignute revaskularizacije i time na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja. TIMI kao parametar uspješnosti revaskularizacije nismo koristi jer, na žalost, nije rutinski navođen u nalazima operatera. Korelacija između SYNTAX zbroja i promjene geometrije lijevog ventrikula je ranije opisivana (120), ali u populaciji s kroničnim koronarnim sindromom, dok je naše istraživanje pokazalo korelaciju u populaciji s akutnim koronarnim sindromom, odnosno akutnim infarktom miokarda s ST elevacijom.

U istraživanju koje su proveli Ebner i dr. (121) pokazali su da je protektivni učinak NRG-1β u smanjenju oštećenja miokarda ovisan o funkciji endotelne sintetaze nitričnog oksida (eng. endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Naime, u miševa s disfunkcionalnom eNOS u potpunosti je izostao protektivni učinak NRG-1β na miokard. Budući da je čitav niz kardiovaskularnih čimbenika povezan s disfunkcionalnom eNOS kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija i dislipidemija, moguće objašnjenje negativnog rezultata naše studije leži u činjenici da su naši bolesnici imali istovremenu pozitivnu i negativnu stimulaciju NRG-1β mehanizma. Također, ako se uzme u obzir ranije spomenuta inverzna korelacija između težine koronarne bolesti odnosno ateroskleroze koronarnih arterija i razine NRG-1β, dolazimo do dodatnog mogućeg objašnjenja negativnog rezultata u dijela bolesnika. Ono što bi se moglo zaključiti je da, s obzirom na djelomično poznate mehanizme djelovanja NRG-1β u angiogenezi i zaštiti miokarda od ishemijske lezije te kompleksan mehanizam pozitivne i negativne stimulacije lučenja NRG-1β u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, te uzimajući u obzir naše rezultate koji su pokazali relativno mali AUC za NRG-1β u predikciji patološkog ventrikulskog remodeliranja, NRG-1β ima slab klinički potencijal za procjenu ishoda bolesnika s infarktom miokarda.

Unatoč velikom broju istraživanja funkcije i uloge neuregulina 1-beta u razvoju srca te njegovoj ulozi u patofiziologiji odgovora miocita na ishemijsku i tlačnu ozljedu, malen je broj kliničkih istraživanja koja su razmatrala mogućnost, odnosno korist određivanja neuregulina 1-beta kao biokemijskog markera.

Istraživanje koje su proveli Bonnie i dr. (122) 2009. uključivalo je 899 bolesnika s poznatim zatajivanjem srca. Bolesnici su bili u svim funkcionalnim stadijima, odnosno NYHA I-IV. U navedenom istraživanju nađena je korelacija između cirkulirajuće razine neuregulina 1-beta i težine bolesti te vjerojatnosti potrebe za transplantacijom srca. Navedena relacija nađena je samo za podgrupu bolesnika u NYHA III/IV stadiju i s ishemijskom etiologijom bolesti. Obzirom da su svi naši bolesnici s prisutnim znakovima ventrikulskog remodeliranja (ishemijska etiologija) bili u NYHA I/II stadiju za vrijeme kontrolnog pregleda nakon godinu dana od infarkta miokarda, činjenica da nije nađena korelacija cirkulirajućeg neuregulina 1-beta mjerenog na kontrolnom pregledu nakon godinu dana, korelira s rezultatima ranije navedenog istraživanja.

6.2. Pregled ehokardiografski parametara i remodeliranja

U našem istraživanju koristili smo apsolutni broj odnosno vrijednost ESVi i EDVi nakon godinu dana kao definiciju pojave patološkog ventrikulsko remodeliranja. Prospektivno istraživanje koje su proveli Farah i dr. uključilo je 66 bolesnika sa STEMI prednje regije. U istraživanju se promatrala učestalost pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja nakon 6 mjeseci. Za razliku od našeg istraživanja, remodeliranje je bilo definirano kao porast EDV ili ESV za 10% u odnosu na vrijednost dobivenu 3-5 dana nakon preboljenog infarkta miokarda (123). Učestalost patološkog ventrikulskog remodeliranja iznosila je 58%, što je više no u našem istraživanju (naša brojka bila je 39,6%). Razlika između učestalosti može se objasniti činjenicom da je navedeno istraživanje uključivalo samo bolesnike s prednjim infarktom miokarda, što su bolesnici s najvećim rizikom od razvoja patološkog ventrikulskog remodeliranja. Međutim, kada se pogleda podgrupa bolesnika u našem istraživanju, koji su imali prednji infarkt miokarda, dobije se vrlo sličan rezultat. Ukupno 47 bolesnika u našem istraživanju imalo je prednji infarkt miokarda od čega je 29, odnosno 61,7% imalo znakove patološkog ventrikulskog remodeliranja na kontrolnom pregledu nakon godinu dana. Rezultati istraživanja su slični, unatoč tome što nisu korišteni isti kriteriji za definiranje patološkog ventrikulskog remodeliranja. U istraživanju provedenom na 82 bolesnika sa STEMI koje su proveli Zaliaduonyte-Peksiene i dr. (124) remodeliranje je definirano kao 20% porast EDV u 6 mjeseci od infarkta miokarda. Učestalost pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja u tom istraživanju iznosila je 34,7% što je usporedivo s našim rezultatom. Također, rezultati učestalosti remodeliranja nakon godinu dana su usporedivi s ranijim radom navedene autorice (125) gdje je korištena definicija patološkog ventrikulskog remodeliranja kao 15% porast vrijednosti EDV-a 4 mjeseca od infarkta miokarda. Također, kada se učestalost remodeliranja u našem istraživanju uspoređuje s istraživanjem koje je uključilo 50 bolesnika s infarktom miokarda i procjenjivalo vrijednost određivanja GLS u ranoj fazi infarkta miokarda (126) koristeći također kriterij

od 15% povećanja EDV kao kriterij remodeliranja dobije se slična učestalost. U navedenom istraživanju iznosila je 44%. Dakle, može se zaključiti da je korištenje apsolutnog broja, odnosno EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, EDVi> 71 ml/m2 za žene i/ili ESVi>32 ml/m2 za muškarce odnosno ESVi>28 ml/m2 za žene koje je korišteno u našem istraživanju jednako vrijedan i osjetljiv kriterij za procjenu pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja kao i korištenje dinamičke vrijednosti, odnosno porasta EDV (akutna faza/kontrolni pregled). Napominjemo da su u našem istraživanju svi bolesnici koji su imali povišen ESVi imali i povišen EDVi što sugerira da je ESVi bolji i precizniji kriterij za procjenu pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja u odnosu na EDVi. Zaključak o ESVi kao boljem prediktoru patološkog ventrikulsko remodeliranja podržan je i u drugim istraživanjima. Saito i dr. proveli su istraživanje u kojem su podijelili 266 bolesnika sa STEMI-em u 4 grupe prema vrijednosti EF LV i LVEDP-a (LVEDP veći ili jednak 21 mm Hg, EF LV veći ili jednak 55%) (127). U istraživanju je dobivena statistički značajna razlika u ESVi u grupama koje su imale povišen LVEDP i sniženu EF i grupi s urednim LVEDP i sniženom EF LV. Bolesnici u grupi s povišenim LVEDP imali su povišen rizik od MACE-a te ponovne hospitalizacije. Valja istaknuti da su bolesnici u navedenoj grupi imali za više od 50% veću srednja vrijednost ESVi vrijednost određenu ventrikulografijom na kontrolnom pregledu 6 mjeseci nakon infarkta u odnosu na druge grupe bolesnika u istraživanju naglašavajući tako vrijednost i važnost ESVi u prognozi bolesnika s preboljelim infarktom miokarda.

6.3. Pregled čimbenika rizika i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja

Prema podatcima dobivenim u ovom istraživanju muški spol je čimbenik rizika za razvoj patološkog ventrikulskog remodeliranja što je drugačije u odnosu na druga istraživanja kod kojih je ženski spol čimbenik rizika (128,129). Muški spol kao čimbenik rizika može se djelomično objasniti činjenicom da muškarci u pravilu imaju izraženiju aterosklerozu i uzmapredovaliju koronarnu bolest u odnosu na žene te time i nepovoljniji kasniji tijek bolesti u vidu pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Da težina koronarne bolesti utječe na pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja dokazali smo i u ovom istraživanju pokazavši statistički značajnu korelaciju između SYNTAX zbroja naših bolesnika i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja.

Od vitalnih parametara koje smo promatrali, nađena je korelacija između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka mjerenog kod dolaska i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Bolesnici koji su imali kasniju pojavu patološkog ventrikulskog remodeliranja imali su nižu vrijednost sistoličkog tlaka kod prijama (124 mmHg ±20 vs. 134 ± 23 mmHg). Uočeno se može, uz veliku dozu opreza tumačiti da je sistolički tlak kod dolaska odraz veličine infarkta odnosno zahvaćenog miokarda i time gubitka (

privremenog ili trajnog) kontraktilne funkcije srca što se očituje kasnijim patološkim ventrikulskim remodeliranjem. Ovdje valja napomenuti da nije nađena korelacija između ranijeg liječenja arterijske hipertenzije i pojave remodeliranja. Također, uočeno je i da viša srčana frekvencija kod prijama korelira s pojavom patološkog ventrikulskog remodeliranja (80 ±17 otk/min vs. 73± 12 otk/min). Ovo opažanje se može objasniti izraženijom aktivacijom simpatičkog sustava i kasnijim pokretanjem nepovoljne kaskade prilagodbe srca na oštećenje što dovodi do pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Dobiveni rezultat je u skladu s ranijim istraživanjima (127). Nije nađena korelacija između vremena ishemije (definiranog u našem istraživanju kao vrijeme od početka bolova do otvaranja koronarne arterije koja je uzrokovala infarkt miokarda balonom) i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Budući da je vrijeme ishemije direktno vezano za veličinu infarkta odnosno stupanj oštećenja miokarda pomalo je iznenađujuće da nije nađena korelacija kao u drugim istraživanjima (127,130), iako postoje radovi u kojima također nije nađena korelacija (129). Kada se uspoređuju podatci iz našeg rada s radovima kod kojih je nađena korelacija, može se uočiti, što je i moguće objašnjenje razlike u rezultatu, da je srednja vrijednost vremena ishemije u našoj populaciji bila značajno dulja u odnosu na radove u kojima je nađena korelacija.

Kada se promatraju biokemijski parametri, statistički značajna korelacija nađena je između pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja i vrijednosti hsTNI, osobito vršnog, 12 h nakon infarkta miokarda. Isto tako nađena je statistički značajna korelacija za vrijednosti AST, CK, ALT i LDH, uvijek najizraženija 12 h nakon infarkta miokarda što je predstavljalo vršne mjerene razine u ovom istraživanju.

Korelacija između navedenih parametara i pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja može objasniti uskom svezom između ESVi (koji smo koristili kako bismo definirali remodeliranje) i kontraktilne funkcije LV.

Naše je istraživanje potvrdilo NTproBNP kao prediktor patološkog ventrikulskog remodeliranja što je u skladu s dosadašnjim podatcima (128–130). Međutim učinjenom ROC analizom pokazalo se da je NTproBNP slab samostalni prediktor s AUC od 69.4% za vrijednost vađenu 12h nakon infarkta miokarda.

6.4. Regresijska jednadžba

U daljnjoj obradi podataka odlučili smo izraditi nomogram na temelju parametara koji su pokazali najveći stupanj korelacije s patološkim ventrikulskim remodeliranjem. U nomogram su uvršteni vrijednosti BNP 12 h nakon infarkta miokarda, vrijednost AST-a 12 h nakon infarkta miokarda (umjesto CK jer je pokazana nešto jača korelacija između vrijednosti AST i patološkog ventrikulskog remodeliranja), sistolička vrijednost krvnog tlaka kod prijama te arterija odgovorna za infarkt tako da je izgled nomograma slijedeći:

(BNP_12 × 0,017 + AST_12 × 0,008 – sistola × 0,035) – 2,005 (za ACD) ili – 4,949 (za ACx)

ROC analizom je nađena izvrsna prediktivna vrijednost nomograma. Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,907 (95% CI 0,842 - 0,973). Vrijednost nomograma od -3,54, imala je osjetljivost od 91,4% uz specifičnost od 74,0%.

Upravo dobiveni nomogram držimo za najveću vrijednost i znanstveni doprinos ovog rada. Osim što nudi izvrsnu predikciju, parametri koji ulaze u nomogram dio su standardne obrade bolesnika s infarktom miokarda, široko su dostupni za određivanje te ne predstavljaju dodatni trošak. Međutim, prije definitivne upotrijebe nomograma, bilo bi uputno učiniti prospektivno validacijsko istraživanje kako bi se ovi podatci potvrdili.

6.5. Ograničenja istraživanja

Ograničenje našeg istraživanja svakako je malen broj analiziranih bolesnika, osobito kada se uzme u obzir raspon raspodjele vrijednosti neuregulina što se odrazilo kroz visoke vrijednosti standardnih devijacija.

7. ZAKLJUČAK

Zaključno, još jednom navodimo da ovo istraživanje nije potvrdilo hipotezu. Naime, nije nađena korelacija između razine NRG-1β mjerene u prvih 12 h od infarkta miokarda i kasnije pojave patološkog ventrikulskog remodeliranja. Kao što je ranije navedeno, najvjerojatniji izostanak korelacije, unatoč u pretkliničkim istraživanjima dokazanim mehanizmima zaštite od ishemije i angiogeneze posredovanih neuregulinom, posljedica je čitavog niza čimbenika koji utječu na pozitivnu i negativnu regulaciju lučenja i djelovanja neuregulina što otežava njegovu primjenu u kliničkoj praksi.

Budući da nije dokazana hipoteza, nismo ispunili primarni cilj ovog istraživanja. Što se tiče sekundarnih ciljeva, neuregulin je uspoređen s drugim poznatim prediktorima te se pokazalo da ima niski potencijal u kliničkoj praksi – obzirom na malu dobivenu AUC u ROC analizi kada bi se i pronašla statistički značajna korelacija, vrijednost neuregulina kao nezavisnog prediktora bila bi slaba, manja nego što je, primjerice prediktivna vrijednost NTproBNP-a koji je najraširenij u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Kao najveću vrijednost i doprinos našeg rada ističemo dobiveni nomogram koji se temelji na osnovnim biokemijskim i vitalnim parametrima koji se rutinski određuju kod svakog bolesnika s akutnim infarktom miokarda i ne predstavljaju dodatni trošak u liječenju bolesnika, a nude dobro oruđe za stratifikaciju rizika u bolesnika.

Međutim, prije primjene nomograma, potrebno je provesti prospektivnu validacijsku studiju kako bi se potvrdila mogućnost njegove primjene i reevaluirala njegova klinička vrijednost.

8. SAŽETAK

Zatajivanje srca (ZS) je vodeći uzrok obolijevanja i smrti u svijetu. Prema najnovijim procjenama očekuje se porast prevalencije sa 6 na 8 milijuna oboljelih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Aterosklerotska bolest koronarnih arterija je glavni patofiziološki uzrok infarkta miokarda (IM) i najčešći uzrok ZS u SAD-u. U Hrvatskoj su bolesti srca i krvožilnog sustava 2017. uzrokovale 12.9% svih hospitalizacija, odnosno 21.5% svih hospitalizacija u bolesnika starijih od 60 godina. Kako sve veći broj bolesnika, zahvaljujući napretcima u liječenju IM, preživljava i duže živi nakon preboljenog IM, incidencija i prevalencija ZS nakon IM nastavlja rasti. Razvoj ZS fenotipa u uvih bolesnika proizlazi iz kompleksne, progresivne molekularne i stanične transformacije pod nazivom „remodeliranje ventrikula“. Remodeliranje ventrikula uključuje dilataciju ventrikula, formiranje ožiljka i geometrijske promjene u strukturi odnosno obliku lijevog ventrikula (iz elipsoidnog oblika u kuglu), a vođeno je, dijelom, neurohormonalnim putevima. Neregulin 1 (NRG-1) je ključan promotor rasta i razvoja miokarda, a NRG-1/HER sustav je važan i u srčanoj fiziologiji nakon završenog razvoja. Novi eksperimentalni dokazi pokazuju da NRG-1 regulira kontraktilnost miokarda, simpatikovagalnu ravnotežu te da dinamički sudjeluje u hemodinamskoj homeostazi kardiovaskularnog sustava.

Cilj našeg istraživanja bio je istražiti može li se na temelju razine NRG-1 u plazmi određenoj u akutnoj fazi infarkta miokarda predvidjeti razvoj patološkog ventrikulskog remodeliranja godinu dana nakon infarkta miokarda.

U studiju je uključeno 154 bolesnika s akutnim infarktom miokarda s ST elevacijom, a konačna obrada podataka dovršena je za 101 bolesnika (62± 10 godina, 70,2% muškarci). Svim bolesnicima učinjena je perkutana koronarna intervencija s otvaranjem koronarne arterije 12 h od početka bolova. Kod 40 bolesnika (39.6%) zabilježeno je patološko ventrikulsko remodeliranje na kontrolnom ehokardiografiji nakon godinu dana (definirano kao EDVi > 79 ml/m2 za muškarce, odnosno EDVi > 71 ml/m2 za žene i/ili ESVi > 32 ml/m2 za muškarce odnosno ESVi > 28 ml/m2 za žene).

Rezultati su pokazali da NRG-1 nije statistički značajan nezavisni prediktor patološkog ventrikulskog remodeliranja (vrijednost za vađenje neposredno prije PCI p=0,392, za koncentraciju 12 h nakon PCI p=0.35, za koncentraciju tijekom kontrolnog pregleda nakon godinu dana p=0,744). Također, ROC analiza pokazala je slabu prediktivnu vrijednost (AUC 65.5% uz p=0,108 za vađenje neposredno prije PCI, AUC 52,3% p=0,814 za vađenje 12h nakon PCI te AUC 50,7% uz p=0.94 za vađenje na kontrolnom pregledu).

Rezultati nisu potvrdili našu hipotezu da se na temelju koncentracije NRG-1 u plazmi bolesnika, određene tijekom akutne faze infarkta miokarda može prepoznati bolesnike koji će razviti patološko ventrikulsko remodeliranje. Kroz učinjenu podanalizu podataka izradili smo nomogram baziran na

vrijednostima koje se rutinski određuju (NTproBNP nakon 12h, AST nakon 12h, sistolička vrijednost krvnog tlaka, koronarna arterija koja je uzrokovala infarkt) s izvrsnom prediktivnom vrijednosti (osjetljivost od 91,4% uz specifičnost od 74,0%).

U zaključku, unatoč dokazanim mehanizmima posredovanim NRG-1 u protekciji miokarda i poticanju angiogeneze, određivanje NRG-1 u bolesnika nema kliničku vrijednost u smislu predikcije i prognoze ishoda infarkta miokarda

9. SUMMARY

Neuregulin 1β levels as an independent predictor of pathological ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction with ST elevation, Zagreb, 2021.

Heart failure is the leading cause of worldwide morbidity and mortality. Atherosclerotic coronary artery disease is the most important promoting factor of myocardial infarction. Due to advances in treatment, number of patients who survive myocardial infarction is continually increasing, some of whom develop heart failure. Developement of heart failure occurs due to complex, progressive molecular and cellular transformation called ventricular remodelling. Neuregulin-1 (NRG-1) is key promotor of myocardial growth and developement, and NRG-1/HER system plays an important role in cardiac physiology aeven fter heart developement is complete. New experimental evidence suggests NRG-1 regulates myocardial contractility, simpativagal balance and help maintain cardiovascular hemodynamic homeostasis.

The goal of our study was to investigate whether NRG-1 plasma levels in acute phase of myocardial infarction can help predict developement of pathological ventricular remodelling on 1 year follow up.

Study included 154 patients with first onset acute myocardial infarction with ST elevation, and final dana analysis was performed on 101 patients (62± 10 years, 70,2% male). All patients undervent percutaneous coronary intervention within 12h of symptom onset. Pathological ventricular remodelling was registered with 40 patients (39.6%) on control echocardiography 1 year after the infarcion (defined as EDVi > 79 ml/m2 for males, EDVi > 71 ml/m2 for females and/or ESVi > 32 ml/m2 for males ESVi > 28 ml/m2 for females).

Results have shown that NRG-1 is not a statistically significant independent predictor of patological ventricular remodelling (values for concentraction prior to PCI p=0,392, 12h after PCI p=0.35, and at 1 year follow up p=0,744). Furthermore, ROC analysis showed low predictive value (AUC 65.5% with p=0,108 prior to PCI PCI, AUC 52,3% p=0,814 12h fter PCI and AUC 50,7% p=0.94 at follow up). Data subanalysis created a nomogram based on routinely used blood tests and vital parameters (NTproBNP after 12h, AST after 12h, systolic blood pressure value, culprit coronary artery) with 91,4% sensitivity and 74,0% specificity.

Results haven't confirmed our hypothesis that NRG-1 plasma levels, taken during acute hase of myocardial infarction, can serve as an independent predictor of pathological ventricular remodelling.

In conclusion, despite previously documented role of NRG-1 in myocardial protection from ishaemic injury and its role in promoting angiogenesis, determining NRG-1 levels in patients with myocardial infarction has low clinical value in terms of predicting patient outcome.

10. POPIS LITERATURE

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):606–19.

2. Ljetopis_2017.pdf [Internet]. [cited 2018 Dec 17]. Preuzeto s : https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/11/Ljetopis_2017.pdf

3. Tennant R WC. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Am J Physiol Leg Content. 1935;112(2):351– 361.

4. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation. 1990 Apr;81(4):1161–72.

5. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. J Mol Cell Cardiol. 1995 Jun;27(6):1281–92.

6. Warren SE, Royal HD, Markis JE, Grossman W, McKay RG. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 1988 Jan;11(1):12–9.

7. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. Am J Pathol. 1985 Mar;118(3):484–92.

8. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. Am J Physiol. 1991 May;260(5 Pt 2):H1406-1414.

9. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation. 1986 Oct;74(4):693–702.

10. Benjamin MM, Smith RL, Grayburn PA. Ischemic and functional mitral regurgitation in heart failure: natural history and treatment. Curr Cardiol Rep. 2014 Aug;16(8):517.

11. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, Leonardi AH, McClure CD, Clark LL, et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. Circulation. 2006 Sep 5;114(10):1020–7.

12. Chen K, Chen J, Li D, Zhang X, Mehta JL. Angiotensin II regulation of collagen type I expression in cardiac fibroblasts: modulation by PPAR-gamma ligand pioglitazone. Hypertens Dallas Tex 1979. 2004 Nov;44(5):655–61.

13. Sackner-Bernstein JD. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling. Curr Cardiol Rep. 2000 Mar;2(2):112–9.

14. Flesch M, Ettelbrück S, Rosenkranz S, Maack C, Cremers B, Schlüter KD, et al. Differential effects of carvedilol and metoprolol on isoprenaline-induced changes in beta-adrenoceptor density and systolic function in rat cardiac myocytes. Cardiovasc Res. 2001 Feb 1;49(2):371–80.

15. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. Circ Res. 1991 Mar;68(3):856–69.

16. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med. 1997 Apr 17;336(16):1131–41.

17. Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, Deftereos D, Woodiwiss AJ. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Apr;292(4):H1898-1905.

18. Lindpaintner K, Lu W, Neidermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, et al. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. J Mol Cell Cardiol. 1993 Feb;25(2):133–43.

19. Sigusch HH, Campbell SE, Weber KT. Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradykinin. Cardiovasc Res. 1996 Apr;31(4):546–54.

20. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. Life Sci. 2006 Dec 3;80(1):82–8.

21. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. Curr Opin Cell Biol. 2007 Apr;19(2):124–34.

22. Hynes NE, Horsch K, Olayioye MA, Badache A. The ErbB receptor tyrosine family as signal integrators. Endocr Relat Cancer. 2001 Sep;8(3):151–9.

23. Ward CW, Lawrence MC, Streltsov VA, Adams TE, McKern NM. The insulin and EGF receptor structures: new insights into ligand-induced receptor activation. Trends Biochem Sci. 2007 Mar;32(3):129–37.

24. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. Mol Cell. 2003 Feb;11(2):507–17.

25. Garrett TPJ, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. Cell. 2002 Sep 20;110(6):763–73.

26. Harris JR OC, Lippman ME, MM, editors. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

27. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell. 2000 Oct 13;103(2):211–25.

28. Gullick WJ. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: Alternative strategies for targeting the epidermal growth factor system in cancer. Breast Cancer Res. 2001;3(6):390–4.

29. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim Biophys Acta. 1994 Dec 30;1198(2–3):165–84.

30. Dent P, Yacoub A, Contessa J, Caron R, Amorino G, Valerie K, et al. Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways. Radiat Res. 2003 Mar;159(3):283–300.

31. Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Lett. 1997 Jun 23;410(1):83–6.

32. Sudol M. From Src Homology domains to other signaling modules: proposal of the “protein recognition code.” Oncogene. 1998 Sep 17;17(11 Reviews):1469–74.

33. Biscardi JS, Maa MC, Tice DA, Cox ME, Leu TH, Parsons SJ. c-Src-mediated phosphorylation of the epidermal growth factor receptor on Tyr845 and Tyr1101 is associated with modulation of receptor function. J Biol Chem. 1999 Mar 19;274(12):8335–43.

34. Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge JS. Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo- and heterodimers. Mol Cell Biol. 1999 Oct;19(10):6845–57.

35. Levkowitz G, Klapper LN, Tzahar E, Freywald A, Sela M, Yarden Y. Coupling of the c-Cbl protooncogene product to ErbB-1/EGF-receptor but not to other ErbB proteins. Oncogene. 1996 Mar 7;12(5):1117–25.

36. Fiorentino L, Pertica C, Fiorini M, Talora C, Crescenzi M, Castellani L, et al. Inhibition of ErbB-2 mitogenic and transforming activity by RALT, a mitogen-induced signal transducer which binds to the ErbB-2 kinase domain. Mol Cell Biol. 2000 Oct;20(20):7735–50.

37. Prigent SA, Gullick WJ. Identification of c-erbB-3 binding sites for phosphatidylinositol 3'-kinase and SHC using an EGF receptor/c-erbB-3 chimera. EMBO J. 1994 Jun 15;13(12):2831–41.

38. Borg JP, Marchetto S, Le Bivic A, Ollendorff V, Jaulin-Bastard F, Saito H, et al. ERBIN: a basolateral PDZ protein that interacts with the mammalian ERBB2/HER2 receptor. Nat Cell Biol. 2000 Jul;2(7):407–14.

39. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2):127–37.

40. Waterman H, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying endocytosis and sorting of ErbB receptor tyrosine kinases. FEBS Lett. 2001 Feb 16;490(3):142–52.

41. Baulida J, Kraus MH, Alimandi M, Di Fiore PP, Carpenter G. All ErbB receptors other than the epidermal growth factor receptor are endocytosis impaired. J Biol Chem. 1996 Mar 1;271(9):5251–7.

42. Gschwind A, Zwick E, Prenzel N, Leserer M, Ullrich A. Cell communication networks: epidermal growth factor receptor transactivation as the paradigm for interreceptor signal transmission. Oncogene. 2001 Mar 26;20(13):1594–600.

43. Meyer D, Birchmeier C. Multiple essential functions of neuregulin in development. Nature. 1995 Nov 23;378(6555):386–90.

44. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. J Biol Chem. 1998 Apr 24;273(17):10261–9.

45. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer. 2005 May;5(5):341–54.

46. Fuchs IB, Landt S, Bueler H, Kuehl U, Coupland S, Kleine-Tebbe A, et al. Analysis of HER2 and HER4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab (Herceptin). Breast Cancer Res Treat. 2003 Nov;82(1):23–8.

47. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. Nature. 1995 Nov 23;378(6555):394–8.

48. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell. 2001 Feb 23;104(4):569–80.

49. Johnatty SE, Dyck JR, Michael LH, Olson EN, Abdellatif M. Identification of genes regulated during mechanical load-induced cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2000 May;32(5):805–15.

50. Friddle CJ, Koga T, Rubin EM, Bristow J. Expression profiling reveals distinct sets of genes altered during induction and regression of cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6745–50.

51. Negro A, Brar BK, Lee K-F. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. Recent Prog Horm Res. 2004;59:1–12.

52. Crone SA, Zhao Y-Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nat Med. 2002 May;8(5):459–65.

53. Erickson SL, O'Shea KS, Ghaboosi N, Loverro L, Frantz G, Bauer M, et al. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2-and heregulin-deficient mice. Dev Camb Engl. 1997 Dec;124(24):4999–5011.

54. Camenisch TD, Schroeder JA, Bradley J, Klewer SE, McDonald JA. Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors. Nat Med. 2002 Aug;8(8):850–5.

55. Shah BH, Catt KJ. A central role of EGF receptor transactivation in angiotensin II -induced cardiac hypertrophy. Trends Pharmacol Sci. 2003 May;24(5):239–44.

56. Iwamoto R, Yamazaki S, Asakura M, Takashima S, Hasuwa H, Miyado K, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 18;100(6):3221–6.

57. Hertig CM, Kubalak SW, Wang Y, Chien KR. Synergistic Roles of Neuregulin-1 and Insulin-like Growth Factor-I in Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway and Cardiac Chamber Morphogenesis. J Biol Chem. 1999 Dec 24;274(52):37362–9.

58. Le Douarin NM, Smith J. Development of the peripheral nervous system from the neural crest. Annu Rev Cell Biol. 1988;4:375–404.

59. Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. Exp Cell Res. 2003 Mar 10;284(1):14–30.

60. Patel R, Kos L. Endothelin-1 and Neuregulin-1 convert embryonic cardiomyocytes into cells of the conduction system in the mouse. Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat. 2005 May;233(1):20–8.

61. Lemmens K, Doggen K, Keulenaer GWD. Role of Neuregulin-1/ErbB Signaling in Cardiovascular Physiology and Disease. Circulation [Internet]. 2007 Aug 21 [cited 2018 Dec 18]; Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.107.690487

62. Belge C, Massion PB, Pelat M, Balligand JL. Nitric oxide and the heart: update on new paradigms. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1047:173–82.

63. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. J Biol Chem. 2006 Jul 14;281(28):19469–77.

64. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. Cancer Immunol Immunother CII. 1993 Sep;37(4):255–63.

65. Lemmens K, Fransen P, Sys SU, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Neuregulin-1 induces a negative inotropic effect in cardiac muscle: role of nitric oxide synthase. Circulation. 2004 Jan 27;109(3):324–6.

66. Chung KY, Walker JW. Interaction and Inhibitory Cross-Talk between Endothelin and ErbB Receptors in the Adult Heart. Mol Pharmacol. 2007 Jun 1;71(6):1494–502.

67. Montero JC, Yuste L, Díaz-Rodríguez E, Esparís-Ogando A, Pandiella A. Differential shedding of transmembrane neuregulin isoforms by the tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme. Mol Cell Neurosci. 2000 Nov;16(5):631–48.

68. Liu X, Gu X, Li Z, Li X, Li H, Chang J, et al. Neuregulin-1/erbB-activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1438–47.

69. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007 Aug 21;116(8):954–60.

70. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008 Dec;29(23):2909–45.

71. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004 Aug 3;110(5):588–636.

72. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987 Jul;76(1):44–51.

73. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. Circulation. 2002 Oct 29;106(18):2351–7.

74. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. Am J Cardiol. 1993 Sep 15;72(9):672–6.

75. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3411–9.

76. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008 Sep;1(5):582–91.

77. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. Circulation. 1994 Jan;89(1):68–75.

78. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2017;19(8):71.

79. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munro J, Skene AM, et al. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. Heart Br Card Soc. 1999 Apr;81(4):352–8.

80. Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, Tedesco C, Kaul S. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a tomographic assessment using two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1989 Jun;13(7):1506–13.

81. Marino P, Zanolla L, Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) Trial. J Am Coll Cardiol. 1989 Nov 1;14(5):1149–58.

82. Meier B, King SB, Gruentzig AR, Douglas JS, Hollman J, Ischinger T, et al. Repeat coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1984 Sep;4(3):463–6.

83. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol. 1984 Jun 15;53(12):77C-81C.

84. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. Circulation. 1991 Jan;83(1):148–61.

85. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, et al. Clinical and angiographic follow-Up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. Circulation. 1999 Mar 30;99(12):1548–54.

86. Suryapranata H, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1998 Jun 30;97(25):2502–5.

87. Rodríguez A, Bernardi V, Fernández M, Mauvecín C, Ayala F, Santaera O, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 1998 Jun 1;81(11):1286–91.

88. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):957–66.

89. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Cardiol. 2001 Aug 1;88(3):297–301.

90. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2009 Apr 3;133(2):213–22.

91. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1330–42.

92. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009 May 7;360(19):1946–59.

93. Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials. Circ Cardiovasc Interv. 2013 Aug;6(4):378–90.

94. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation. 2012 Jun 12;125(23):2873–91.

95. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet Lond Engl. 1993 Oct 2;342(8875):821–8.

96. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. N Engl J Med. 1988 Jul 14;319(2):80–6.

97. Hamon M, Filippi-Codaccioni E, Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. The OPTIMMAL trial: losartan or captopril after acute myocardial infarction. Lancet Lond Engl. 2002 Dec 7;360(9348):1886–7.

98. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003 Nov 13;349(20):1893–906.

99. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet Lond Engl. 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.

100. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.

101. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet Lond Engl. 2001 May 5;357(9266):1385–90.

102. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. Circulation. 2004 Jan 20;109(2):201–6.

103. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996 Dec 1;94(11):2807–16.

104. Hu K, Gaudron P, Ertl G. Long-term effects of beta-adrenergic blocking agent treatment on hemodynamic function and left ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction: importance of timing of treatment and infarct size. J Am Coll Cardiol. 1998 Mar 1;31(3):692–700.

105. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.

106. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2140–50.

107. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1329–38.

108. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005 Apr 14;352(15):1539–49.

109. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2003 Oct 15;42(8):1454–9.

110. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 2;52(23):1834–43.

111. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation. 2008 May 20;117(20):2608–16.

112. Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015 Sep 10;373(11):1021–31.

113. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Jan 22]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/3/237/5079081

114. Montemurro F, Redana S, Valabrega G, Martinello R, Aglietta M, Palmiero R. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2052–3; author reply 2053-2054.

115. Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, Palmeri M, Hu X, Russell RR, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. Circulation. 2011 May 24;123(20):2254–62.

116. Geisberg CA, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y, et al. Circulating neuregulin-1β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. Coron Artery Dis. 2011 Dec;22(8):577–82.

117. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. Am J Physiol. 1999;277(6):H2205-2211.

118. Panutsopulos D, Arvanitis DL, Tsatsanis C, Papalambros E, Sigala F, Spandidos DA. Expression of Heregulin in Human Coronary Atherosclerotic Lesions. J Vasc Res. 2005;42(6):463–74.

119. Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu M, Kamiya A, Minami T, Sawa H, et al. Gab family proteins are essential for postnatal maintenance of cardiac function via neuregulin-1/ErbB signaling. J Clin Invest. 2007 Jul;117(7):1771–81.

120. Uçar H, Gür M, Börekçi A, Yıldırım A, Baykan AO, Kalkan GY, et al. Relationship between extent and complexity of coronary artery disease and different left ventricular geometric patterns in patients with coronary artery disease and hypertension. Anatol J Cardiol. 2015 Oct;15(10):789–94.

121. Ebner B, Lange SA, Eckert T, Wischniowski C, Ebner A, Braun-Dullaeus RC, et al. Uncoupled eNOS annihilates neuregulin-1β-induced cardioprotection: a novel mechanism in pharmacological postconditioning in myocardial infarction. Mol Cell Biochem. 2013 Jan;373(1–2):115–23.

122. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, Putt ME, Sweitzer NK, Fang JC, et al. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. Circulation. 2009 Jul 28;120(4):310–7.

123. Farah E, Cogni AL, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2012 May 1;18(5):CR276–81.

124. Zaliaduonyte-Peksiene D, Simonyte S, Lesauskaite V, Vaskelyte J, Gustiene O, Mizariene V, et al. Left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: Impact of clinical, echocardiographic parameters and polymorphism of angiotensinogen gene. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Sep;15(3):286–93.

125. Zaliaduonyte-Peksiene D, Vaskelyte JJ, Mizariene V, Jurkevicius R, Zaliunas R. Does Longitudinal Strain Predict Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction?: Longitudinal Strain Predicts Left Ventricular Remodeling. Echocardiography. 2012 Apr;29(4):419–27.

126. Park YH, Kang S-J, Song J-K, Lee EY, Song J-M, Kang D-H, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2008 Mar;21(3):262–7.

127. Saito D, Nakanishi R, Watanabe I, Yabe T, Okubo R, Amano H, et al. Combined assessment of left ventricular end-diastolic pressure and ejection fraction by left ventriculography predicts long-term outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Heart Vessels. 2018 May;33(5):453–61.

128. Türkoğlu C, Gür M, Şeker T, Selek Ş, Koçyiğit A. The predictive value of M30 and oxidative stress for left ventricular remodeling in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2016 Dec;27(8):690–5.

129. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, Parolini M, Bassi L, Testa S, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. Heart Br Card Soc. 2017 01;103(1):71–7.

130. López Haldón J, Fernández Quero M, Mancha F, Urbano JA, Guisado A, Villa M, et al. Value of NT-ProBNP level and echocardiographic parameters in ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: relationships between these variables and their usefulness as predictors of ventricular remodeling. Rev Esp Cardiol. 2010 Sep;63(9):1019–27.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Ozren Vinter rođen je 1981. godine u Zagrebu gdje je završio osnovnu i srednju školu. 2005. diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Jednogodišnji staž završio je u razdoblju od 2005. do 2006. u KBC "Sestre milosrdnice" nakon čega je je položio stručni ispit i stekao licencu za samostalni rad. OD 2007. do 2011. bio je specijalizant interne medicine u KBC "Sestre milosrdnice" te je u 7. mjesecu 2011. položio specijalistički ispit i postao specijalist interne medicine. Od tada radi na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila (2015. godine Zavod je postao Klinika za bolesti srca i krvnih žila). 2016. položio je subspecijalistički ispit te postao subspecijalist kardiologije. Primarno područje interesa su mu zatajivanje i transplantacija srca, stečene i urođene kardiomiopatije, biopsija srca te ehokardiografija. Sudjeluje u nastavi na Medicinskom fakultetu u sklopu nastavnih jedinica "Temelji liječničkog umijeća" te "Moduli: Hitna stanja".

Prisustvovao je i aktivno sudjelovao brojnim edukacijama i radionicama u organizaciji ESC-a i drugih organizacija u različitim europskim gradovima.

Ozren Vinter je aktivno sudjelovao u više domaćih i međunarodnih kongresa.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog kardiološkog društva, Europskog kardiološkog društva, Europskog udruženja za zatajivanje srca, Europskog udruženja za slikovne metode srca te Europskog udruženja za perkutanu koronarnu intervenciju.

Ozren Vinter objavio je preko 20 znanstvenih članaka objavljenih u indeksiranim časopisima. Sudjeluje kao "peer reviewer" u radu 3 međunarodna časopisa. Također, sudjelovao je i sudjeluje u više kliničkih ispitivanja.

Oženjen je i otac dvoje djece.