

Utjecaj ranije kronične terapije statinima na smrtnost bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

Kos, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:085271>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-16**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikola Kos

**Utjecaj ranije kronične terapije statinima na smrtnost
bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih
primarnom perkutanom koronarnom intervencijom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Kos

**Utjecaj ranije kronične terapije statinima na smrtnost
bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih
primarnom perkutanom koronarnom intervencijom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* u Zagrebu.

Mentorica: prof. dr. sc. Diana Delić-Brkljačić, dr. med.

Zahvaljujem mentorici profesorici dr. sc. Diani Delić-Brkljačić na prenesenom znanju, savjetima, brizi i podršci tijekom izrade doktorske disertacije, kao i na cijelom profesionalnom putu.

Zahvaljujem prijateljima i kolegama na nesebičnoj pomoći, poticanju i lijepim trenucima.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i ljubavi te životnim vrijednostima koje su mi ugradili.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Ateroskleroza	1
1.1.1.	Patogeneza ateroskleroze	2
1.1.2.	Rizični čimbenici za razvoj koronarne ateroskleroze	5
1.2.	Akutni infarkt miokarda	7
1.2.1.	Patohistologija infarkta miokarda	7
1.2.2.	Univerzalna definicija infarkta miokarda	8
1.2.3.	Dijagnoza infarkta miokarda	9
1.2.4.	Liječenje infarkta miokarda	11
1.2.4.1.	Liječenje infarkta miokarda u akutnoj fazi	11
1.2.4.2.	Liječenje infarkta miokarda u kroničnoj fazi	12
1.3.	Prognoza bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda	14
1.3.1.	Kratkoročni ishodi bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda	14
1.3.2.	Dugoročni ishodi bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda	15
1.4.	Dislipidemija i ateroskleroza	15
1.5.	Dislipidemija i kardiovaskularne bolesti	17
1.6.	Nefarmakološke metode liječenja dislipidemije	18
1.7.	Statini	19
1.7.1.	Mehanizam djelovanja statina	19
1.7.2.	Farmakološka svojstva statina	21
1.7.3.	Nuspojave statina	22
1.7.4.	Statini u prevenciji kardiovaskularnih događaja	24
2.	HIPOTEZA	28
3.	CILJEVI	29
4.	ISPITANICI I METODE	30
4.1.	Statistička analiza	34
5.	REZULTATI	35
5.1.	Demografski podaci i kliničke karakteristike bolesnika	35
5.1.1.	Rizični čimbenici, pridružene bolesti i medikamentna terapija prije hospitalizacije	40
5.1.2.	Laboratorijski nalazi	42
5.1.3.	Ehokardiografski nalaz	43
5.1.4.	Komplikacije tijekom hospitalizacije	45
5.1.5.	Podaci o tijeku perkutane koronarne intervencije	46
5.1.6.	Statini nakon hospitalizacije	49
5.2.	Ishodi	50
5.2.1.	Opća smrtnost	50
5.2.1.1.	Opća dugoročna smrtnost	50

5.2.1.2.	Opća kratkoročna smrtnost	57
5.2.2.	Kardiovaskularna smrtnost	59
5.2.2.1.	Kardiovaskularna dugoročna smrtnost	60
5.2.2.2.	Kardiovaskularna kratkoročna smrtnost	64
5.2.3.	Ishodi bolesnika s obzirom na rizik nastanka kardiovaskularnog događaja	66
5.2.3.1.	Bolesnici s visokim rizikom za kardiovaskularni događaj	68
5.2.3.1.1.	Opća smrtnost bolesnika s visokim rizikom	68
5.2.3.1.2.	Kardiovaskularna smrtnost bolesnika s visokim rizikom	71
5.2.3.2.	Bolesnici koji nemaju visoki rizik za kardiovaskularni događaj	73
5.2.3.2.1.	Opća smrtnost nevisokorizičnih bolesnika	73
5.2.3.2.2.	Kardiovaskularna smrtnost nevisokorizičnih bolesnika	75
5.2.3.3.	Usporedba bolesnika s i bez visokog rizika za kardiovaskularni događaj	77
5.3.	Nekardiovaskularni uzroci smrti	80
6.	RASPRAVA	81
6.1.	Smrtnost ovisno o prethodnoj terapiji statinima	82
6.2.	Karakteristike angiografskog nalaza i procedure	91
6.3.	Ostali neovisni prediktori smrtnosti	96
6.4.	Smrtnost nakon podjela bolesnika prema kardiovaskularnom riziku	102
6.5.	Ograničenja istraživanja	105
7.	ZAKLJUČCI	106
7.1.	Doprinos istraživanja	107
8.	SAŽETAK	108
9.	SUMMARY	109
10.	POPIS LITERATURE	110
11.	BIOGRAFIJA	134

POPIS KRATICA

- ACEi/ARB** – blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima/blokatori angiotenzinskih receptora
- AIM** – akutni infarkt miokarda
- AKS** – akutni koronarni sindrom
- CI** – confident interval (granice pouzdanosti)
- EFLV** – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
- GRACE** – Global Registry of Acute Coronary Events
- HDL** – *eng. high-density lipoproteins*; lipoproteini visoke gustoće
- HR** – *eng. hazard ratio*; omjer rizika
- ICD** – *eng. implantable cardioverter-defibrillator*
- IDL** – *eng. intermediate-density lipoprotein*; lipoproteini umjerene gustoće
- IQR** – interkvartilni raspon
- KBS** – koronarna bolest srca
- LDL** – *eng. low-density lipoproteins*; lipoproteini male gustoće
- Lp(a)** – lipoprotein (A)
- NSTEMI** – *eng. non-ST-elevation myocardial infarction*; infarkt miokarda bez ST elevacije
- NYHA** – New York Heart Association
- PAB** – periferna arterijska bolest
- PCI** – *eng. percutaneous coronary intervention*; perkutana koronarna intervencija
- PCSK9** – proprotein konvertaza subtilisin/kexin tip 9
- STEMI** – *eng. ST-elevation myocardial infarction*; infarkt miokarda sa ST elevacijom
- SYNTAX** – SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
- VF** – ventrikulska fibrilacija
- VLDL** – *eng. very low-density lipoproteins*; Lipoproteini vrlo male gustoće
- VT** – ventrikulska tahikardija
- 3-HMG-CoA reduktaza** – 3-hidroksi-metilglutaril-koenzim-A-reduktaza

DEFINICIJE

Kardiovaskularne bolesti ili bolesti krvožilnog sustava su definirane kao bolesti srca i krvnih žila i pridruženih stanja, a u međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) kodirana je slovom "I" kao početnim znakom dijagnoze. ⁽¹⁾

Akutni infarkt miokarda se prema Četvrtoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda definira kao smrt kardiomiocita zbog prolongirane ishemije koja se detektira porastom i/ili padom vrijednosti troponina. ²

Primarna perkutana koronarna intervencija (*eng. percutaneous coronary intervention – PCI*) definirana je kao intervencija na koronarnoj arteriji odgovornoj za akutni infarkt miokarda (AIM) u periodu neposredno nakon pojave anginoznih bolova ili ekvivalenata, bez prethodne trombolitičke terapije.

SYNTAX zbroj je bodovni sustav za angiografsko ocjenjivanje složenosti bolesti koronarnih arterija i služi predviđanju mortaliteta, a u svrhu izbora boljeg modaliteta revaskularizacije miokarda. ³

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) sustav služi za procjenu rizika za smrt ili ponovni infarkt miokarda u periodu nakon prvog AIM. ⁴

NYHA klasifikacija služi za kliničko stupnjevanje zatajenja srca. ⁵

SCORE2 i SCORE2-OP su sustavi procjene rizika za fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaj unutar 10 godina. ⁶

Prevenција je definirana kao skup intervencija na razini pojedinca i populacije s ciljem sprječavanja odnosno onemogućavanja utjecaja bolesti na pojedinca te promicanja i očuvanja zdravlja.

Ranija (kronična) terapija statinima smatra se liječenje statinima koje nije započeto tijekom hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda već ranije.

Ukupna/dugoročna smrtnost definirana je kao smrtnost tijekom perioda praćenja, neovisno o vremenu nastupa tijekom samog perioda praćenja.

Kratkoročna smrtnost definirana je kao smrtnost unutar 30 dana od akutnog infarkta miokarda.

Opća smrtnost definirana je kao smrtnost od bilo kojeg uzroka.

Kardiovaskularna smrtnost definirana je kao smrt koja je nastupila kao posljedica kardiovaskularnih bolesti.

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti su glavni uzroci smrti u umjereno i visokorazvijenim zemljama. U Hrvatskoj je tijekom 2020. godine od kardiovaskularnih bolesti preminulo 22 303 ljudi (39.1%), pri čemu je ishemijska bolest srca bila najčešći pojedinačni uzrok smrti (3457 smrtnih slučajeva; 12%).⁷

Ishemijska bolest srca obuhvaća dijagnoze poput stabilne angine, akutnog koronarnog sindroma, tihe miokardijalne ishemije i nagle srčane smrti. S obzirom na to da je ishemijska bolest srca najčešće posljedica ateroskleroze koronarnih arterija, često se naziva i koronarna bolest srca.⁸

Akutni infarkt miokarda (AIM) najčešći je uzrok smrti među bolesnicima s ishemijskom bolesti srca. Iako je tijekom posljednjih desetljeća zabilježen trend smanjenja smrtnosti od AIM-a, bolesnici koji su preživjeli AIM i dalje imaju 5–6 puta veći rizik smrti u usporedbi sa zdravom populacijom.⁹ Stoga ne čudi što kardiovaskularne bolesti, a osobito koronarna bolest srca i dalje predstavljaju jedno od središnjih područja istraživanja biomedicinskih znanosti.¹⁰

Patološku osnovu većine slučajeva AIM-a čini aterosklerotski plak, a klinička prezentacija aterosklerotske koronarne bolesti ovisi o brzini progresije plaka i događajima unutar i na samom plaku.

1.1. ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je kronična upalna bolest stijenke krvnih žila koja započinje njezinom ozljedom. Faktori odgovorni za ozljedu i progresiju bolesti mogu se podijeliti u nekoliko skupina: metabolički (hiperlipidemija, hiperglikemija, hiperhomocisteinemija), fizikalni (stres na stijenku zbog visokog arterijskog tlaka, nelaminarni protok na račvištima arterija), okolišni (sastojci duhanskog dima) i infektivni (*Clamylia pneumoniae*, *Herpes simplex*, *Citomegalovirus*). Kao odgovor na inicijalnu ozljedu, unutar stijenke krvne žile započinju kompleksni procesi interakcije između endotela, glatkih mišićnih stanica iz srednjeg sloja arterije, upalnih stanica i čimbenika upale. Ovi procesi rezultiraju formiranjem lokaliziranog upalnog procesa.^{11–14}

1.1.1. Patogeneza ateroskleroze

Do danas su poznati brojni patogenetski mehanizmi odgovorni za formiranje aterosklerotskog plaka, a odvijaju se u vremenskom slijedu: nakupljanje lipida i upalnih stanica, rast neointime i remodelacija arterije.

Unutarstanično i izvanstanično nakupljanje lipida predstavlja ključni trenutak u stvaranju aterosklerotskog plaka. Akumulacija lipoproteina, prvenstveno lipoproteina male gustoće (eng. *low-density lipoproteins* – LDL), inicijalno se odvija izvanstanično, u subendotelnim slojevima intime. Vezivanje LDL čestica na proteoglikane sprječava njihov daljnji prodor u dublje slojeve prema mediji, potičući time dodatnu akumulaciju novih LDL čestica. Čini se da vezivanje LDL čestica za proteoglikane potiče njihovu oksidaciju. Produkt oksidacije LDL-a, kao i okolne strukture, pokreću niz reakcija koje rezultiraju otpuštanjem faktora rasta i citokina, dominantno interleukina 1 – IL1. Navedeno uzrokuje pojačanu ekspresiju endotelnih molekula za adheziju leukocita, što dovodi do nakupljanja upalnih stanica i migraciju glatkih mišićnih stanica u subendotelno područje. Među leukocitima, ključnu ulogu igraju monociti. Nakon ulaska u subendotelno područje i stimulacije lokalnim citokinima, monociti se transformiraju u makrofage. Makrofagi povećavaju svoj afinitet za oksidirane LDL čestice koje se ubrzano počinju nakupljati unutar makrofaga, formirajući tzv. pjenušave stanice.^{15,16}

Nakupljanje leukocita u aterosklerotskom plaku potiče proupalno okruženje i olakšava pucanje aterosklerotske kape, endotelne barijere koja odvaja sadržaj plaka od struje krvi. Ulazak leukocita u plak posljedica je ekspresije adhezivnih molekula na endotelu, najčešće iz skupine imunoglobulina i selektina, kao i obilja otpuštenih kemokina. Dominantnu ulogu u prirodnom imunološkom odgovoru imaju leukociti monocitno/makrofagne loze, dok u stečenom imunološkom odgovoru ključnu ulogu igraju CD4+ T limfociti. Ovi limfociti moduliraju upalni odgovor i stimuliraju vulnerabilnost kore aterosklerotskog plaka čineći ga podložnijim pucanju.^{17,18}

Glatke mišićne stanice ključne su za strukturu aterosklerotskog plaka i njegove kape, naročito u fazi "zrelog" plaka. Pod utjecajem faktora rasta i kemokina, glatke mišićne stanice migriraju iz medije u intimu gdje započinju svoju proliferaciju. Integralnost kape plaka dodatno

pojačavaju komponente izvanstaničnog matriksa: kolagen, proteoglikan, elastin, fibrinogen i vitronektin. U kasnijim stadijima u navedene strukture se taloži kalcij i osteopontin, što doprinosi kalcifikaciji plaka.^{15,16}

Aterogeneza plaka može se pratiti kroz nekoliko stadija:^{13,16}

Rani/nezreli stadij: U ovom stadiju dolazi do oštećenja intime krvne žile, akumulacije i oksidacije LDL čestica, ispoljavanja adhezivnih molekula za proupalne elemente i početne migracije leukocita.

Intermedijarni stadij: Nakupljanje makrofaga prepunjenih lipoproteinima (tzv. "pjenušavim stanicama"). Istovremeno, započinje formiranje fibrozne kape plaka kao posljedice migracije glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu.

Kasni/zreli stadij: Jezgra plaka ispunjena je pjenušavim stanicama, nekrotičnim materijalom i slobodnim esterima kolesterola. Kapa plaka sastoji se od glatkih mišićnih stanica i ekstracelularnog matriksa.

Osim rasta aterosklerotskog plaka, svaka aterosklerozom zahvaćena arterija prolazi kroz proces remodelacije koji obuhvaća reorganizaciju staničnih i vanstaničnih komponenti, a kako bi se kompenzirao gubitak funkcionalnog lumena žile. Čini se kako središnju ulogu u ovom procesu imaju o cinku ovisne proteaze, dovodeći do povećanja lumena žile, čime se postiže održavanje apsolutnog promjera lumena arterije unatoč porastu volumena aterosklerotskog tlaka.^{19,20}

Lokalizacija ateroskleroze nije jednako raspoređena u ljudskom organizmu. Arterije sklone aterosklerozi uključuju aortu i njene glavne ogranke, posebno u područjima grananja, koronarne arterije, karotidne arterije i arterije donjih ekstremiteta. Nasuprot tome, arterije gornjih ekstremiteta, intrakranijalne arterije i unutarnja mamarna arterija obično su pošteđene ateroskleroze.^{13,21}

Aterosklerotske promjene koronarnih arterija određenog stupnja mogu se vidjeti na patohistološkom nalazu većine obduciranih pokojnika svih dobnih skupina. Postoje dokazi da je lijevi koronarni sliv skloniji aterosklerozi od desnog, naročito lijeva silazna koronarna arterija.

Koronarna ateroskleroza može se manifestirati u različitom spektru entiteta: od asimptomatske ateroskleroze i stabilnog kroničnog koronarnog sindroma do okluzivnog infarkta miokarda. U kojem trenutku će progresija ateroskleroze i povećanje stupnja stenozе koronarne arterije rezultirati simptomima, multifaktorski je uvjetovano i nije moguće jednoznačno odgovoriti. Prije svega, to ovisi o stupnju stenozе, području koje određena arterija opskrbljuje, stupnju remodelacije arterije i kapacitetu transporta kisika putem hemoglobina. Stenozе koronarnih arterija koje ne dosežu 50–60% lumena rijetko uzrokuju simptome. Međutim, čini se da angiografska procjena postotnog stupnja stenozе s vremenom gubi ulogu zlatnog standarda, jer je modernim tehnikama ispitivanja intrakoronarne hemodinamike dokazano da stenozе istog stupnja mogu imati vrlo različite hemodinamske posljedice.^{22,23}

Iako stabilni aterosklerotski plakovi koji uzrokuju određeni stupanj suženja koronarne arterije mogu uzrokovati simptome, ključan trenutak za nastanak akutnog koronarnog sindroma je ruptura aterosklerotskog plaka i superpozicija tromba. Još je 1912. J. Herrick opisao tromb kao predominantni uzrok nagle okluzije koronarne arterije. Kritični događaj koji aktivira brzu formaciju tromba je ruptura kape aterosklerotskog plaka, pri čemu protrombogene jezgra plaka biva izložena struji krvi.¹³ Nekoliko faktora je povezano s plakom sklonijim rupturi: tanka fibrozna kapa, široka jezgra prepunjena lipoproteinima i obilje upalnih stanica koncentriranih izvan samog središta jezgre. Upalne stanice jezgre, lučeći interferon i proteaze, smanjuju masu glatkih mišićnih stanica i ekstracelularnog matriksa, čineći ga sklonijim bržoj razgradnji. Plak s ovim karakteristikama smatra se vulnerabilnim, dok se plak s oskudnom jezgrom i debelom fibroznom kapom smatra stabilnim.^{15,16} Pucanju kape aterosklerotskog plaka svakako doprinose i neaterosklerotski mehanizmi – stres na stijenku žile, naglo oslobađanje adrenalina i kortizola te veći pritisak na slabiji rub plaka, tj. na mjesto spajanja plaka i zdravog dijela arterijske stijenke. Vulnerabilnost plaka nije u pozitivnoj korelaciji sa stupnjem stenozе koju sam plak stvara u lumenu krvne žile. Istraživanje iz 1985. godine neočekivano je otkrilo da je više od 60% akutnih infarkta miokarda u opserviranoj skupini bolesnika bilo uzrokovano rupturom plaka koji angiografski nije prelazio više od 50% dijametra lumena.²⁴

Osim široko prihvaćene teorije o pucanju plaka kao glavnom patofiziološkom mehanizmu u akutnom koronarnom sindromu, sve je više dokaza da lokalna površinska ozljeda endotelnih stanica, moguće uzrokovana i apoptozom, može dovesti do izlaganja trombogene unutarnje

elastične lamine struji krvi i time uzrokovati trombotsku superpoziciju. Za razliku od tromba koji nastaje prilikom rupture plaka, a koji je obično crveni, bogat fibrinom i okluzivni ili subokluzivni, erozija endotela dovodi do stvaranja bijelog tromba, bogatog trombocitima, koji rijetko uzrokuje potpunu okluziju. Manji, neokluzivni tromb, koji je prilijepljen uz stijenku krvne žile, može "zacijeliti" inkorporacijom u volumen samog plaka, čime se povećava njegov obujam.²⁵

1.1.2. Rizični čimbenici za razvoj koronarne ateroskleroze

Spol. Znanstveno je potvrđeno da žene u reproduktivnoj dobi imaju manji rizik od razvoja ateroskleroze u usporedbi s muškarcima iste životne dobi, što se pripisuje zaštitnom djelovanju estrogena. Prosječna je dob pojave kliničkih manifestacija ateroskleroze kod žena odgođena za oko deset godina u odnosu na muškarce. Međutim, nakon ulaska u postmenopauzu, žene su izložene podjednakom riziku progresije ateroskleroze i pojave njezinih komplikacija kao i muškarci iste dobne skupine. Unatoč tome, nadomjesno hormonsko liječenje nije pokazalo dokaze o zaštiti od ateroskleroze u randomiziranim istraživanjima.^{26,27}

Naslijeđe. Naslijeđe igra važnu ulogu u riziku od ateroskleroze, premda je teško postaviti jasne granice. Današnje shvaćanje smatra naslijeđe rizičnim čimbenikom ako je jedan od članova obitelji u prvom koljenu imao manifestaciju ateroskleroze prije 55. godine života kod muškaraca ili prije 65. godine kod žena. Važno je napomenuti da navedeni obrazac pojavnosti aterosklerotskih komplikacija nije rezultat isključivo genetske predispozicije za aterosklerozu. Naslijeđena sklonost razvoju kroničnih komorbiditeta i prenesene životne navike odgojem također mogu imati značajnu ulogu.^{28,29}

Pušenje. Pušenje je vjerojatno najutjecajniji preventabilni neovisni čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze. Iz brojnih predkliničkih i kliničkih istraživanja proizlazi kako različiti štetni sastojci duhanskog dima izravno potiču razvoj i komplikacije ateroskleroze. Više je mehanizama kojim pušenje potiče aterosklerozu: oštećenje endotela, utjecaj na agregaciju trombocita i regulaciju tonusa krvnih žila, krvni tlak te povećanje proagregacijskih faktora u plazmi, poput fibrinogena. Pušači imaju dvostruko veći rizik od razvoja koronarnog incidenta u usporedbi s

nepušačima, dok pasivni pušači imaju tek nešto blaži rizik. Iako se u razvijenim zemljama bilježi trend pada pušenja, on je i dalje značajno prisutan u zemljama nižeg socioekonomskog statusa.^{23,30}

Dislipidemija. Slično pušenju, dislipidemija je vjerojatno jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika s obiljem dokaza o utjecaju na razvoj ateroskleroze. Poznato je kako visoka vrijednost LDL kolesterola kumulativno djeluje na progresiju ateroskleroze, a liječenje dislipidemije smanjuje rizik za kardiovaskularne ishode u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.^{31–33}

Arterijska hipertenzija. Važnost arterijske hipertenzije kao rizičnog čimbenika za aterosklerozu naglašena je podacima koji pokazuju da više od 60% bolesnika starijih od 60 godina boluje od arterijske hipertenzije. Nadalje, prosječan porast sistoličkog tlaka za 20 mmHg i dijastoličkog tlaka za 10 mmHg udvostručuje rizik od koronarne ateroskleroze. Kao što je već objašnjeno, arterijska hipertenzija djeluje mehaničkim silama uzrokujući povećani stres na stijenku arterije. To rezultira oštećenjem endotela, posebice na područjima nelaminarnog toka krvi, kao što su račvišta arterijskog stabla.³⁴

Šećerna bolest. Šećerna bolest pridonosi razvoju ateroskleroze putem nekoliko mehanizama. Hiperglikemija izravno oštećuje endotel, dok glikozilirani kolagen djeluje protrombotski. Nadalje, hiperinzulinemija ima proaterogeno djelovanje, a šećerna bolest često prati i prisutnost drugih proaterogenih komorbiditeta poput dislipidemije i pretilosti. Šećerna bolest neovisno povećava rizik od koronarnog incidenta za čak tri puta, te isto tako pojačava štetno djelovanje drugih rizičnih čimbenika.^{35,36}

Socijalni faktori. Prepoznato je više socijalnih faktora i obrazaca ponašanja koji doprinose ranijem i bržem nastupu ateroskleroze i njenih komplikacija: depresija, stres, noćni rad, niži socioekonomski status i stupanj obrazovanja te zlouporaba alkohola.^{37,38}

1.2. AKUTNI INFARKT MIOKARDA

Akutni infarkt miokarda zajedno s nestabilnom anginom pectoris čini akutni koronarni sindrom. Od nestabilne angine infarkt miokarda se razlikuje prisutnošću nekroze kardiomiocita, što rezultira porastom troponina u serumu.

1.2.1. Patohistologija infarkta miokarda

Infarkt miokarda se patohistološki definira kao nekroza kardiomiocita uslijed produljene ishemije, a može se prepoznati nekoliko minuta nakon početka ishemijskog događaja. Na staničnoj razini, inicijalno se uočava gubitak kontraktilnih elemenata, poremećaj metabolizma mitohondrija i smanjenje rezervi glikogena, što je posljedica prelaska na anaerobni metabolizam. Ako ishemija potraje dovoljno dugo, nastupa smrt i raspad kardiomiocita te otpuštanje unutarstaničnih elemenata u okolni krvotok. Budući da su koronarne arterije smještene epikardno, a njihov se krvotok grana prema subendokardnom području, potonje je najosjetljivije na ishemiju te je upravo to mjesto prvog nastanka nekroze. Ovisno o stupnju prekida krvotoka i trajanju ishemije, nekroza se širi transmuralno prema subepikardnom području. Od trenutka nastupa ishemije do trenutka nepovratne nekroze, kardiomiociti prolaze kroz fazu hibernacije tijekom koje, zahvaljujući metaboličkim promjenama, smanjuju potrebu za kisikom. Unatoč početnim ozljedama uzrokovanim anaerobnim metabolizmom, ako dođe do obnove protoka kroz koronarnu arteriju, može se postići gotovo potpuni oporavak funkcije stanice. Međutim, u slučaju razvoja nekroze, kardiomiociti bivaju zamijenjeni vezivnim tkivom i započinje proces ishemijske remodelacije miokarda, koji obično nema povoljan ishod. Eksperimentalni modeli pokazali su da miociti sisavaca mogu reverzibilno podnijeti ishemiju oko 15 minuta bez značajnih rezidualnih oštećenja u slučaju obnove krvotoka. Subendokardni dijelovi, kao što je već navedeno, osjetljiviji su na ishemiju te se nekroza u tim područjima javlja nakon 40 minuta ishemije, dok u subepikardnom području taj vremenski prozor može biti do tri sata.^{39,40}

1.2.2. Univerzalna definicija infarkta miokarda

Zbog lakšeg snalaženja u nomenklaturi, vodeća svjetska kardiološka društva, uključujući Europsko kardiološko društvo, sastavila su dokument o definiranju infarkta miokarda. Posljednja, četvrta definicija objavljena je 2018. godine, zadržavajući postojeću definiciju akutnog infarkta miokarda i dodajući novi entitet – akutnu ozljedu miokarda.⁴¹

Akutna ozljeda miokarda definirana je kao porast srčanog troponina iznad 99. percentile gornje referentne vrijednosti. Akutni infarkt miokarda specifičnija je dijagnoza koja obuhvaća bolesnike s definicijom akutne ozljede miokarda uz barem jedan dodatni znak ishemije: simptome ishemije miokarda (stenokardija ili ekvivalent), novonastale ishemijske promjene ili pojava Q zupca u elektrokardiogramu, novonastali gubitak kontraktilnosti dokazan slikovnim metodama ili angiografski dokaz tromba u koronarnoj arteriji. Akutna ozljeda miokarda može nastati ne samo u infarktu miokarda već i u drugim stanjima, poput tahikardije, šoka bilo koje geneze ili bubrežne bolesti.

S obzirom na patološke, kliničke i prognostičke razlike, kao i na razlike u pristupu liječenju, dokument univerzalne definicije akutnog infarkta miokarda dijeli ovaj entitet u pet kategorija:

- *Tip 1 infarkta miokarda (TIMI)* – spontani infarkt miokarda uzrokovan aterotrombotskim događajem s posljedičnom redukcijom ili potpunim prekidom protoka krvi distalno od mjesta tromboze, uzrokujući ishemiju i/ili nekrozu kardiomiocita. U kliničkoj praksi ovaj tip se dijeli na infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) i infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI), pri čemu se preporuke za terapijski pristup temelje na inicijalnoj elektrokardiografskoj prezentaciji.
- *Tip 2 infarkta miokarda (T2MI)* – tip infarkta koji je definiran kao nesrazmjer opskrbe miokarda kisikom i metaboličkih potreba miokarda, bez rupture i trombotske superpozicije, ali uz kardionekrozu i porast srčanog troponina. Mnoge srčane i nesrčane bolesti mogu dovesti do ovog tipa infarkta, uključujući tahiaritmiju, hipovolemiju, hemoragiju i hipertireozu. Pacijenti iz ove skupine obično imaju određeni stupanj stabilne koronarne bolesti, a opseg

infarkta ovisi o intenzitetu, vrsti i trajanju stresora te opsegu postojeće koronarne bolesti i komorbiditetima.

- *Tip 3 infarkta miokarda (T3MI)* – obuhvaća bolesnike koji su umrli naglom srčanom smrću bez provedene dijagnostičke ili terapijske procedure, pri čemu je dovoljna visoka klinička sumnja na koronarnu etiologiju smrtnog događaja.
- *Tip 4a infarkta miokarda (T4aMI)* – infarkt miokarda nastao kao posljedica koronarne procedure, pri čemu je potreban peterostruki porast troponina iznad gornje referentne vrijednosti za bolesnike s prethodno normalnim vrijednostima troponina, ili za 20% kod bolesnika s kronično stabilno povišenim vrijednostima.
- *Tip 5 infarkta miokarda (T5MI)* – infarkt kao posljedica kardiokirurške revaskularizacije, pri čemu je porast troponina nakon operacije deseterostruki za dijagnozu ovog tipa infarkta.

Većina akutnih infarkta miokarda u svakodnevnoj kliničkoj praksi može se svrstati u T1MI i T2MI. Unatoč jasnim definicijama, ove klasifikacije još uvijek nisu potpuno zaživjele u kliničkoj praksi. Relevantna kardiološka društva, uključujući Europsko kardiološko društvo, i dalje dijele smjernice za dijagnozu i liječenje akutnog infarkta miokarda na temelju inicijalne elektrokardiografske prezentacije (STEMI i NSTEMI). Patofiziološki i patohistološki procesi u razvoju ateroskleroze i njenih komplikacija u obliku akutnog koronarnog sindroma dominantno se odnose na T1MI.

1.2.3. Dijagnoza infarkta miokarda

Dijagnoza infarkta miokarda primarno se temelji na pojavi anginoznih bolova, tzv. stenokardija, tipičnih bolova koji nastaju kao posljedica podražaja visceralnog živčanog sustava. Važno je uvijek razmotriti i rjeđe, atipične prezentacije, osobito kod starijih bolesnika, žena i osoba oboljelih od šećerne bolesti. Kod bolesnika s bolovima u prsima, elektrokardiogram (EKG) je neizostavni dio dijagnostike te bi trebao biti snimljen i interpretiran unutar 10 minuta od prvog medicinskog kontakta. Nakon početne procjene, slijedi laboratorijsko određivanje kardioselektivnih enzima, uključujući kreatin-kinazu, troponin i aminotransferaze. U slučaju

tipične kliničke slike i nalaza elevacije ST segmenta u EKG-u, postavlja se dijagnoza STEMI i odmah se pristupa reperfuzijskom liječenju, bez čekanja potvrde alteriranih kardioselektivnih enzima. Za razlikovanje NSTEMI od nestabilne angine pektoris, nužan je laboratorijski nalaz. Slikovne metode, poput ehokardiografije, dodatne su dijagnostičke opcije koje pomažu isključiti stanja koja diferencijalno mogu uzrokovati slične simptome (perikarditis, disekcija aorte, valvularne bolesti) te istovremeno potvrditi promjene kontraktiliteta izoliranih segmenata miokarda kao neposrednog znaka ishemije. Koronarna angiografija ostaje zlatni standard za potvrdu dijagnoze akutnog infarkta miokarda. Prvi korak u koronarnoj angiografiji (koronarografiji) je punkcija periferne arterije, pri čemu danas prednjači pristup putem radijalne arterije zbog manjeg broja vaskularnih komplikacija u usporedbi s ranije dominantnim femoralnim pristupom. Aplikacijom jednog kontrasta u koronarne arterije dobivaju se informacije o lumenu arterije, a ne o stijenci i rasprostranjenosti ateroskleroze unutar stijenke. Stoga je točnije metodu nazvati luminografijom. Moderne metode oslikavanja, poput intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) i optičke koherentne tomografije (OCT), preciznije daju informacije o promjenama u stijenci krvnih žila te su postale rutinski dio značajnog broja koronarografija. Angiografija također daje informaciju o stupnju stenoze određenog segmenta koronarne arterije u dvodimenzionalnom prikazu, a njezina hemodinamska značajnost se posredno određuje funkcionalnim procjenama protoka kao što su FFR (fractional flow reserve) i iFR (instantaneous wave-free ratio). Po završetku dijagnostičke koronarografije, obično se odmah pristupa perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), naročito ukoliko se radi o akutnom infarktu miokarda. Ako je potrebno pomnije planiranje, intervencija se može odgoditi. Nakon pripreme lezije napuhivanjem balona, današnji standard liječenja je ugradnja potpornice (stenta) u mjesto rezidualne stenoze. Stentovi su izrađeni od kombinacije kobalta i kroma, a obično su presvučeni malom količinom citostatskog lijeka koji se otpušta u stijenkku krvne žile tijekom duljeg vremenskog perioda, sprječavajući hiperplaziju endotelne stanice i izbjegavajući restenozu unutar stenta. Tijekom vremena, stent prerastu endotelne stanice te tako "internalizirani" stent gubi direktni kontakt s krvi, čime se smanjuje njegov protrombotični potencijal.^{42,43}

1.2.4. Liječenje infarkta miokarda

Liječenje akutnog infarkta miokarda dijeli se na akutnu fazu (prehospitalno i hospitalno razdoblje) i kroničnu fazu (dugotrajno liječenje i sekundarna prevencija).

1.2.4.1. Liječenje infarkta miokarda u akutnoj fazi

Liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS) spada u najveći red hitnosti. Ključni ciljevi tijekom akutne faze su rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze, monitoring radi detekcije perakutnih aritmija, reperfuzijska terapija i farmakološko liječenje.

Prehospitalna faza. U prehospitalnoj fazi važno je brzo i točno postaviti dijagnozu. Ako se radi o STEMI i bolesnik se prezentira unutar 12 sati od početka simptoma, pristupa se jednoj od reperfuzijskih strategija. Ako je unutar 120 minuta moguće doći u intervencijski centar, metoda izbora je perkutana koronarna intervencija (PCI). U preostalim slučajevima pristupa se fibrinolitičkoj terapiji. U Republici Hrvatskoj postoji organizirana mreža primarne PCI, koja omogućuje dolazak u PCI centar unutar 120 minuta iz bilo kojeg dijela zemlje, u bilo koje doba dana, tijekom cijele godine. Za postavljanje dijagnoze NSTEMI potrebna je potvrda laboratorijskih nalaza, prije svega povišenih vrijednosti srčanog troponina. O vremenu perkutane intervencije odlučuje se ovisno o više čimbenika, a vremenski okviri nisu toliko rigorozni kao kod STEMI. Osim monitoringa, bolesnicima je u prehospitalnoj fazi potrebno ublažiti bol, obično preparatima morfina, te blago sedirati bolesnika benzodiazepinima. Saturaciju hemoglobina kisikom valja održavati iznad 90% suplementacijom kisika. Svim bolesnicima u prehospitalnim uvjetima treba dati acetilsalicilatnu kiselinu (300 mg), dok za obavezno davanje P2Y12 inhibitora nema jasnog dokaza te se njegovo davanje može odgoditi za hospitalne uvjete. Ako nije moguće bolesnike transportirati u PCI centar, bolesnicima sa STEMI valja primijeniti fibrinolitičku terapiju unutar 10 minuta od postavljanja dijagnoze. Kod bolesnika koji se prezentiraju nakon 12 sati od početka simptoma, a ranije od 48 sati, PCI ima prednost u liječenju nad fibrinolizom. Bolesnike s NSTEMI nije indicirano liječiti fibrinolizom. ^{42,44,45}

Hospitalna faza. Primarna PCI je perkutana intervencija koja se izvodi kod bolesnika sa STEMI koji prethodno nisu bili liječeni fibrinolitički. Ako je fibrinolitička terapija bila neuspješna, izvodi se spasilačka (eng. *rescue*) PCI. Davanje P2Y12 inhibitora prije same koronarne

intervencije predmet je brojnih recentnih istraživanja. Preporuke su sljedeće: kod bolesnika sa STEMI, pretretman s jednim od potentnih P2Y12 inhibitora (prasugrel ili tikagrelor) može se primijeniti, dok se kod bolesnika s NSTEMI, kod kojih se planira perkutano liječenje unutar 24 sata, P2Y12 inhibitor se daje tek nakon koronarne angiografije. Prasugrel je pokazao prednost nad tikagrelorom u liječenju bolesnika s akutnim infarktom u recentnoj ISAR-REACT 5 studiji, dok je tikagrelor lijek izbora za medikamentno liječene bolesnike. Klopidoogrel se koristi kod bolesnika kod kojih su prasugrel ili tikagrelor kontraindicirani, uzimaju kroničnu oralnu antikoagulantnu terapiju ili je intervencija učinjena u sklopu kroničnog, a ne akutnog koronarnog sindroma.^{42,46}

U liječenju akutnog koronarnog sindroma danas se preporučuje upotreba stentova obloženih lijekom (eng. *drug-eluting stent*, DES) i potpuna revaskularizacija miokarda tijekom hospitalizacije.

1.2.4.2. Liječenje infarkta miokarda u kroničnoj fazi

Kardiovaskularna rehabilitacija. Kardiovaskularna rehabilitacija indicirana je za sve bolesnike koji su preboljeli infarkt miokarda. Vođeni rehabilitacijski programi smanjuju kardiovaskularni mortalitet i recidiv nefatalnih kardiovaskularnih događaja.^{47,48}

Promjena životnih navika. Važno je poticati bolesnike na promjenu životnih navika. Prestanak pušenja smanjuje rizik za reinfarkt za 30–40% i mortalitet za 35–45%. Kontrola glikemije s održavanjem HbA1c ispod 7% usporava progresiju mikrovaskularne bolesti i smanjuje učestalost i težinu kardiovaskularnih komplikacija. Bolesnike treba poticati na održavanje arterijskog tlaka unutar preporučenih vrijednosti, mediteranski tip prehrane (smanjenje unosa soli i zasićenih masnih kiselina, povećanje unosa voća, povrća, ribe i integralnih žitarica), kontrolu kalorijskog unosa i redovitu tjelesnu aktivnost kako bi se tjelesna masa održavala ispod BMI 25 kg/m².^{37,49}

Farmakološko liječenje. Bolesnici nakon infarkta miokarda, bez obzira na modalitet liječenja, trebali bi biti liječeni dvojnomo antiagregacijskom terapijom minimalno dvanaest mjeseci. U navedenoj kombinaciji prednost imaju potentniji P2Y12 inhibitori – tikagrelor ili prasugrel. U

slučaju visokog rizika krvarenja može se koristiti klopido­gre­l. U slučaju izrazito velikog rizika krvarenja može se nakon 1 ili unutar 3–6 mjeseci ukinuti dvo­jna anti­agregacijska terapija i nastaviti monoterapija. Navedene preporuke nisu potkrijepljene s mnogo dokaza i bazirane su na studijama koje su kao primarni ishod promatrale krvareće komplikacije. Beta blokatori su dokazali klinički benefit ukoliko iza preboljenog infarkta miokarda bolesnik razvije ishemijsku kardiomiopatiju s reduciranom eje­kcijskom frakcijom (EFLV<40%). Za bolesnike s nekomplikiranim infarkta miokarda i očuvanom eje­kcijskom frakcijom, svi dostupni podaci su ekstrapolirani iz istraživanja provedenih u preintervencijskoj eri, najčešće za bolesnika sa STEMI. Beta blokatori u postinfarkt­nom razdoblju smanjuju rizik smrtnosti za više od 20%. Trajanje liječenja beta blokatorima nije jasno definirano. Podaci proizašli iz nerandomiziranih studija pokazuju kako bi bolesnici mogli imati koristi od liječenja beta blokatorima tijekom prve postinfarktne godine. U tijeku je više istraživanja koja bi trebala razjasniti ova nedovoljno istražena područja. Kalcij­ski blokatori nisu pokazali utjecaj na kratkoročne i dugoročne ishode kod bolesnika s akutnim infarktom. ACEi/ARB (blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima/blokatori angiotenzinskih receptora) imaju utjecaj na poboljšanje ishoda kod bolesnika koji nakon infarkta miokarda razviju srčano popuštanje s reduciranom eje­kcijskom frakcijom, šećernom bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti i/ili arterijskom hipertenzijom. Istraživanje iz 1998. godine pokazalo je kako bi ACEi/ARB mogli reducirati 30-dnevni mortalitet u postinfarkt­nom periodu, naročito u slučaju infarkta prednje stijenke lijevog ventrikula. Vjerojatno se ista analogija može primijeniti na liječenje s angiotenzinreceptor/neprilizin inhibitorima (ARNI). Mineralokortikoidni antagonisti imaju povoljno djelovanje kod bolesnika u neposrednom postinfarkt­nom razdoblju, naročito ukoliko je eje­kcijska frakcija snižena. U tijeku je nekoliko istraživanja koja ispituju povoljno djelovanje antiin­flamatornih lijekova u postinfarkt­nom razdoblju. Trenutno najviše dokaza postoji za primjenu kolhicina. Također, uskoro se očekuje i implementacija SGLT2i i GLP1-RAs u liječenje bolesnika s infarktom miokarda.^{6,42}

1.3. PROGNOZA BOLESNIKA NAKON PREBOLJELOG INFARKTA MIOKARDA

Prognoza bolesnika nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda značajno se poboljšala u posljednjih trideset godina zbog nekoliko ključnih čimbenika – unaprijeđenje skrbi za bolesnike s akutnim infarktom i jasnije smjernice vodećih medicinskih društava, napredak u medikamentnoj terapiji te razvoj materijala i metoda intervencijskog liječenja. Iako nije uniformno definirano, u promatranju ishoda bolesnika s preboljelim infarktom miokarda kratkoročna smrtnost definirana je kao smrt unutar 30 dana ili tijekom hospitalizacije dok je dugoročna smrtnost definirana kao smrt iza 30 dana od akutnog infarkta miokarda.

1.3.1. Kratkoročni ishodi bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda

Kratkoročna smrtnost bolesnika sa STEMI varira između 2.5% i 10%, uz napomenu da je očekivana smrtnost kod bolesnika iz registara viša nego kod onih iz kliničkih studija te se razlikuje ovisno o metodi liječenja. Prema dostupnim podacima iz pre-PCI razdoblja, smrtnost kod isključivo medikamentno liječenih bolesnika iznosila je oko 13%, no nedostaju recentni podaci koji uključuju suvremenu medikamentnu terapiju. Kod bolesnika sa STEMI liječenih fibrinolizom zabilježena je kratkoročna smrtnost od 6–7%, dok je za one liječene PCI taj postotak 2%.^{50–52}

Kod bolesnika sa NSTEMI, unutarbolnička i 30-dnevna smrtnost iznosi 2–5%. S obzirom na značajni trend povećanja intervencijskog liječenja NSTEMI bolesnika, očekuje se daljnje smanjenje smrtnosti. Međutim, dostupni podaci još uvijek nisu uniformni, vjerojatno zbog manje striktnog pridržavanja važećih preporuka.^{53–55} Zbog poboljšanja metoda liječenja, bilježi se trend značajnog smanjenja unutarbolničke i kratkoročne smrtnosti, sa >10% na <5%, ovisno o izvoru podataka i načinu istraživanja.^{56,57}

1.3.2. Dugoročni ishodi bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda

Dugoročni ishodi pokazuju trend jednake ili veće smrtnosti za bolesnike sa NSTEMI. Podaci iz randomiziranih studija potvrđeni su podacima iz registara. Ovaj trend se objašnjava s nekoliko razloga: bolesnici s NSTEMI imaju znatno veću varijabilnost u modalitetima liječenja, prosječno su starije životne dobi, češće imaju višezilnu koronarnu i polivaskularnu bolest, opterećeni su komorbiditetima i češće doživljavaju nefatalne kardiovaskularne događaje.^{58–62} Čini se da se s vremenskim udaljavanjem od indeksnog događaja razlika u smrtnosti između NSTEMI i STEMI dodatno povećava, iako navedeni podatak značajno ovisi o duljini praćenja, metodama liječenja i geografskom području gdje je provedeno istraživanje. Primjerice, u istraživanju provedenom u Iranu, jednogodišnje preživljenje nakon infarkta miokarda iznosilo je 88%, trogodišnje 81%, petogodišnje 78%, a sedmogodišnje 74%.⁶³ Na populaciji Australije i Novog Zelanda jednogodišnje preživljenje bilo je 85%, trogodišnje 68%, a sedmogodišnje 62%.⁶⁴ Prema podacima iz Švedskog registra za period praćenja od 7 godina, preživljenje je bilo 70% za bolesnike sa STEMI, a 60% za bolesnike sa NSTEMI.⁶⁵ U opservacijskoj studiji provedenoj na 6000 bolesnika, dvogodišnja smrtnost se značajno razlikovala za NSTEMI (20%) i STEMI (11%).⁶⁶

1.4. DISLIPIDEMIJA I ATEROSKLEROZA

Lipoproteini predstavljaju složene čestice prisutne u plazmi, karakterizirane po raznolikosti u sastavu, metaboličkoj funkciji i povezanosti s aterogenezom. Njihova struktura čini jezgru napunjenu kolesterolskim esterima i trigliceridima, okruženu slobodnim kolesterolom, fosfolipidima i apolipoproteinima.⁶⁷ Razlikuju se hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustoće (*eng. very low density lipoprotein – VLDL*), lipoproteini umjerene gustoće (*eng. intermediate-density lipoprotein – IDL*), lipoproteini niske gustoće (*eng. low density lipoprotein – LDL*), lipoproteini visoke gustoće (*eng. high density protein – HDL*) i lipoprotein (A) (Lp(a)). Hilomikroni su najveći i najrjeđi lipoproteini bogati trigliceridima. Zaduženi su za transport triglicerida i kolesterola iz hrane od crijeva do perifernih tkiva i jetre.⁶⁸ Nakon što hilomikroni od HDL čestica prime Apo-CII, aktivira se hidrolitički enzim lipoprotein-lipaza omogućujući im ulazak u masno tkivo gdje se

moгу skladištiti ili u mišićne stanice gdje se koriste kao izvor energije. Ostale hilomikronske čestice se kataboliziraju u jetri. Endogeni trigliceridi proizvedeni u jetri čine glavni sastojak VLDL-a, koji osim triglicerida sadrže i određenu količinu kolesterola te apolipoprotein B100 (Apo B100). Slično hilomikronima, VLDL-ovi se koriste lipoprotein-lipazom kako bi predali dio triglicerida perifernim tkivima. Njihove preostale čestice, nazvane IDL, ponovno se kataboliziraju u jetri, gdje se pretvaraju u LDL, čestice gotovo isključivo sastavljene od estera kolesterola i Apo-B100.^{69,70}

LDL čestice, iako obično percipirane kao "negativne", svoju fiziološku ulogu ostvaruju interakcijom s perifernim stanicama, oslobađajući kolesterol koji se koristi za sintezu staničnih membrana, steroidnih hormona i žučnih kiselina. Na taj način se većina LDL čestica uklanja iz krvotoka, dok se preostale čestice eliminiraju internalizacijom putem receptora na makrofazima i glatkim mišićnim stanicama. Budući da ove stanice nemaju ograničenja u akumulaciji kolesterola, ovaj mehanizam ima ključnu ulogu u patofiziološkom procesu aterogeneze doprinoseći formiranju "pjenušavih stanica". Apo-B100 je odgovoran za sklonost LDL čestica oksidaciji i aktivaciji makrofaga. Nasuprot tome, jetra ima unutarnje mehanizme kontrole staničnih zaliha kolesterola. Sintaza enzima 3-hidroksi-metilglutaril-koenzim-A-reduktaza (HMG-CoA reduktaze), koji katalizira sintezu prekursora kolesterola, inhibira se kada postoji višak kolesterola. Također, višak kolesterola unutar stanica direktno inhibira ekspresiju LDL receptora na hepatocitima, smanjujući time internalizaciju novih LDL čestica bogatih kolesterolom. Danas je poznato da hepatociti putem proteina PCSK9 (proprotein konvertaza subtilisin/kexin tip 9) promoviraju lizosomalno uklanjanje LDL receptora s površine stanice u slučaju preopterećenosti stanicama kolesterolom, što dovodi do povećanja koncentracije LDL čestica u plazmi.⁷¹⁻⁷⁴

Pri uklanjanju kolesterola, ključnu ulogu imaju HDL čestice. One efikasno vežu kolesterol putem membranskog proteina i prenose ga iz perifernih tkiva natrag u jetru gdje se skladišti ili izlučuje putem žuči. Iako su obilježene visokim sadržajem kolesterola, HDL čestice crpe kolesterol iz viška u staničnim membranama i aterosklerotskim plakovima, pružajući zaštitu od razvoja ateroskleroze. Nasuprot tome, LDL čestice su bogate kolesterolom i visoko aterogene te potiču razvoj ateroskleroze. Stoga, povećana koncentracija LDL čestica rezultira povećanom dostupnošću LDL kolesterola za promociju ateroskleroze. Do danas nije zabilježena niti jedna

populacija s visokom stopom ateroskleroze i komplikacija, a niskom razinom LDL kolesterola. ⁷⁵⁻
77

Posebnu kategoriju lipoproteina čini lipoprotein (a) (Lp(a)) čestice, koji se sastoju od LDL čestica povezanih s apolipoproteinom (a). Razina Lp(a) u krvi ovisi o proizvodnji Apo(a) u jetri. Apo-B100 i Apo(a) povezani su disulfidnom vezom te imaju proaterogeno djelovanje. Slično kao i LDL čestice, Lp(a) se nakuplja u ekstracelularnom matriksu gdje postaje dostupan za oksidaciju i makrofagnu ingestiju. Osim toga, Lp(a) dodatno blokira fibrinolitičke procese, potičući time prokoagulacijske mehanizme. ⁷⁸⁻⁸⁰

1.5. DISLIPIDEMIJA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Utjecaj dislipidemije na razvoj aterogeneze predstavlja predmet istraživanja u mnogim područjima, uključujući molekularnu, predkliničku i kliničku medicinu. Dosadašnji rezultati istraživanja dosljedno ukazuju na povezanost povišene razine LDL-a s većim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Ovo je potvrđeno i ranijom pojavom ateroskleroze i njenih komplikacija kod osoba s nasljednim poremećajima metabolizma kolesterola. Takva opažanja dovela su do teorije o kumulativnoj ekspoziciji LDL-u tijekom života. Prema toj teoriji, što je dulja izloženost povišenim razinama LDL-a, što su te vrijednosti veće i što su prisutni dodatni faktori rizika za aterosklerozu, to je veća vjerojatnost ranijeg razvoja simptomatskih aterosklerotskih bolesti. Podršku ovoj teoriji pružaju i studije na životinjama, gdje su životinjske vrste s vrlo niskim razinama LDL-a manje sklone razvoju ateroskleroze. Također, promjene u načinu života i prehrane, što dovodi do povećanja unosa kolesterola i, posljedično, razine LDL-a, rezultiraju povećanjem incidencije kardiovaskularnih bolesti. Izloženost umjerenim povišenim razinama LDL-a tijekom dugog vremenskog razdoblja često dovodi do pojave aterosklerotskih komplikacija u kasnijoj životnoj dobi. ^{81,82}

1.6. NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA DISLIPIDEMIJE

Prehrambeni režim i dijetetske mjere. Prehrambeni režim i dijetetske mjere igraju ključnu ulogu u kontroli razine kolesterola kod svih pacijenata koji zahtijevaju poboljšanu kontrolu lipidnih vrijednosti. Standardizirane dijetetske mjere ne samo da utječu na razinu plazmatskih lipida, već i na vrijednosti krvnog tlaka i glikemije. Čak i ako se istovremeno započinje s medikamentoznom terapijom, dijetetske mjere ne smiju biti zanemarene. Prvenstveno je važno održavati adekvatnu tjelesnu težinu. Postoje mnogi dokazi koji ukazuju na to da određene prehrambene namirnice mogu modulirati kardiovaskularni rizik i utjecati na kliničke ishode. To uključuje povećanje unosa nesaturiranih masnih kiselina (poput maslinovog ulja, soje i oraha), vlakana, voća i povrća, zelenog čaja, proteina iz soje, cjelovitih žitarica i ribe, dok se istovremeno preporučuje smanjenje unosa trans masti (prisutnih u industrijskim uljima), zasićenih masti (kao što su crveno meso, mliječni proizvodi, palmino i kokosovo mlijeko) te hrane bogate rafiniranim šećerima i jajima.^{83–88} Najznačajniji utjecaj na smanjenje razine kolesterola ima smanjenje unosa trans masnih kiselina. Preporuka je da njihova konzumacija ne prelazi 7–10% dnevnog kalorijskog unosa, jer svaki postotni porast unosa trans masnih kiselina dovodi do povećanja vrijednosti LDL kolesterola za 0.02–0.04 mmol/L.⁸⁹

Tjelesna težina i fizička aktivnost. Kod pretilih bolesnika, posebice onih s abdominalnom pretilošću, ključna je redukcija kalorijskog unosa i povećanje tjelesne aktivnosti radi smanjenja tjelesne težine. Čak i gubitak 10% tjelesne mase može značajno poboljšati lipidni profil i smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti. Iako utjecaj na lipidni profil nije tako dramatičan kao kod smanjenja unosa trans masnih kiselina, istraživanja pokazuju da gubitak 10 kg tjelesne mase može smanjiti koncentraciju LDL kolesterola za 0.2 mmol/L. Svi bolesnici bi trebali biti potaknuti na redovitu svakodnevnu umjerenu tjelesnu aktivnost tijekom najmanje 30 minuta.^{90–93}

Prestanak pušenja ima jasan utjecaj na smanjenje kardiovaskularnog rizika, ali i direktno na smanjenje razine HDL-a.⁹⁴ Gubitak tjelesne težine i tjelesna aktivnost povoljno utječe na profil HDL-a i triglicerida.^{95,96}

Konzumacija alkohola je u direktnoj korelaciji s razinom triglicerida u krvi.⁹⁷

1.7. STATINI

1.7.1. Mehanizam djelovanja statina

Statini inhibiraju aktivnost jetrenih enzima 3-hidroksi-metilglutaril-koenzim-A-reduktaze (HMG-CoA-reduktaze), ključnog enzima u sintezi mevalonata, prekursora u hepatalnoj proizvodnji kolesterola. Ovaj mehanizam blokira sintezu kolesterola u jetri. Kao posljedica, dolazi do povećanja ekspresije LDL receptora na stanicama hepatocita, što rezultira intenziviranom internalizacijom LDL čestica iz plazme te smanjenjem hepatocitne proizvodnje LDL i VLDL čestica. Povećanje plazmatskih razina HDL čestica rezultat je inhibicije geranilgeranilacije proteina RhoA. Iako mehanizam djelovanja na razinu triglicerida nije u potpunosti razjašnjen, vjerojatno je posljedica utjecaja na regulaciju VLDL čestica.⁹⁸

Liječenje statinima dokazano dovodi do regresije aterosklerotskih plakova, što su potvrdile studije provedene intravaskularnim ultrazvukom i magnetskom rezonancijom, a navedeno se događa 12 mjeseci nakon početka primjene statina.^{99,100} Najranije uočena promjena je smanjenje veličine plaka uz istovremeno povećanje površine lumena krvne žile.^{101,102} Statini su pokazali svoje povoljne učinke na ishode već nakon 6 mjeseci terapije, iako je taj period obično prekratak za regresiju aterosklerotskih plakova. Također, udio smanjenja aterosklerotskih plakova relativno je mali u usporedbi s izraženijim utjecajem na kratkoročne i dugoročne ishode. Dokazano je da bolesnici koji su liječeni statinima imaju češće prezentaciju koronarne bolesti u stabilnom obliku, a rjeđe u obliku infarkta miokarda. Navedeno upućuje da statini nemaju samo utjecaj na vrijednost LDL-a u plazmi već imaju dodatne sistemne i lokalne učinke, poznate kao *pleotropni učinci*.¹⁰³

Čini se da je *stabilizacija* aterosklerotskih plakova jedan od osnovnih učinaka terapije statinima. Animalni modeli i in vivo istraživanja pokazala su kako primjena statina smanjuje učestalost progresije plakova i stabilizira plakove koji su skloni rupturi ili su već rupturirali.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Studije s intravaskularnim ultrazvukom pokazale su kako kod bolesnika s infarktom miokarda istovremeno postoji više nestabilnih plakova, a ne samo onaj koji je zadužen za infarkt miokarda. Stoga intervencijsko tretiranje navedene lezije neće značajno smanjiti rizik od ponovnih koronarnih događaja. Istraživanja su pokazala kako bolesnici koji su liječeni visokom dozom statina tijekom godinu dana imaju manji volumen plaka, deblju kapu i jezgru koja je ispunjena vezivom i kalcijem. Navedene promjene čine aterosklerotski plak stabilnijim.¹⁰⁴ Do sada je

identificirano nekoliko mehanizama putem kojih statini ostvaruju spomenuti učinak. Jedan od njih je sprječavanje proliferacije makrofaga koji pod utjecajem statina proizvode manje matriks-metaloproteinaza (MMP). Ovi enzimi, kada su manje aktivni, imaju smanjen protrombotski učinak i pridonose stabilizaciji aterosklerotskog plaka. Nadalje, primjena statina potiče nastanak tkivnih inhibitora MMP-a, dodatno doprinoseći stabilizaciji plaka i smanjenju rizika od ruptura.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Poznato je kako statini posjeduju protuupalna svojstva. Iako je mehanizam i klinički značaj ovog svojstva još uvijek predmet mnogih istraživanja, više je studija pokazalo kako liječenje statinima smanjuje razinu upalnih pokazatelja, posebno C-reaktivnog proteina (CRP), 14 dana nakon početka terapije. To može implicirati korist u vrlo ranom započinjanju terapije nakon akutnog infarkta miokarda.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Protuupalni učinak statina neovisan je o učinku na razinu LDL kolesterola jer je efekt primjetan prije smanjenja vrijednosti LDL-a, a učinak nije isti za sve vrste statina.^{112,113} Postoji nekoliko objašnjenja za mehanizam djelovanja, od kojih niti jedan nije potvrđen. Navedeno uključuje interferenciju s ligandima za protuupalne stanice (kroz inhibiciju beta-2 integrina), supresiju aktivacije T limfocita i smanjenje oslobađanja protuupalnih citokina od strane monocita.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Protuupalno djelovanje statina je potvrđeno i u nekoliko neovisnih studija na nekardiovaskularnim bolesnicima. Primjerice, dodavanje statina standardnoj terapiji bolesnika s autoimunim bolestima vezivnog tkiva pokazalo je umjerene povoljne kliničke efekte i smanjenje razine CRP-a i sedimentacije eritrocita.¹¹⁸ Najveću korist od protuupalnog djelovanja statina imaju bolesnici koji prije samog liječenja imaju više vrijednosti upalnih markera.¹¹⁹

Statini umanjuju *endotelnu disfunkciju* koja je definirana nesrazmjerom djelovanja vazodilatatornog dušikovog oksida (NO) i vazokonstriktornog endotelina na nekoliko načina. Prvo, povećavaju aktivnost endotelnog NO povećavajući njegovu sintezu te, posredno, smanjujući razinu oksidiranog LDL-a, njegovu razgradnju i proizvodnju endotelina. Osim toga, poboljšavaju cjelovitost endotela smanjujući mogućnost prodora LDL-a u stijenku krvne žile i inaktiviraju superokside koji su poznati po umanjivanju funkcije NO.¹²⁰⁻¹²³ Osim navedenog, statini smanjuju *sklonost trombozi*. Oni smanjuju ekspresiju tkivnog faktora na endotelu i makrofagima, suprimiraju aktivaciju protrombina i poboljšavaju fibrinolitička svojstva. Također, smanjuju aktivaciju trombocita, a postoje dokazi koji sugeriraju da smanjuju i rizik od *ventrikularnih aritmija*.¹²⁴⁻¹²⁸

1.7.2. Farmakološka svojstva statina

Statini su dostupni u različitim vrstama i razlikuju se po svojoj potentnosti u snižavanju LDL kolesterola. Vrste dostupnih statina i potentnost snižavanja LDL kolesterola navedena je u Tablici 1. Poznato je kako statini ne snižavaju LDL linearno već se za svako udvostručenje doze LDL dodatno smanji za otprilike 6%.¹²⁹

Tablica 1. Medikamenta terapija korištena za redukciju vrijednosti LDL kolesterola.

Vrsta statina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatin	40%	46%	52%	55%	-
Atorvastatin	-	37%	43%	48%	51%
Simvastatin	26%	30%	38%	41%	47%
Lovastatin*	-	21%	27%	31%	40%
Pravastatin*	-	20%	24%	30%	36%
Fluvastatin	-	-	22%	25%	35%
Ezetimib	-	20%	-	-	-
PCSK9i	60%				

Postotak smanjenja inicijalne vrijednosti ovisno o dozi. Crvene vrijednosti označavaju potentne statine, plave vrijednosti umjereno potentne statini, zelene vrijednosti slabo potentne statine. Modificirano prema: Hou R, Goldberg AC. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(1):79–97 i Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i sur. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;62:2889–934.

*nisu dostupni na tržištu Republike Hrvatske

Statini se tradicionalno uzimaju navečer zbog veće sinteze kolesterola noću. Studije su pokazale da simvastatin, koji ima relativno kraći poluvijek, bolje djeluje kada se uzima navečer. Međutim, manja istraživanja s dugodjelujućim atorvastatinom i rosuvastatinom nisu potvrdila ovu praksu, tj. nije bilo razlike u učinku ovisno o vremenu uzimanja u danu.^{130–132} Statini se obično uzimaju jednom dnevno iako su provedena istraživanja s atorvastatinom, fluvastatinom i rosuvastatinom u doziranju svaki drugi dan. Međutim, kako bi se postigao jednak učinak na sniženje LDL kolesterola, doza uzetog statina svaki drugi dan mora biti dvostruko veća od one uzete svaki dan. Velike studije ishoda koristile su svakodnevno doziranje pa alternativne načine doziranja treba izbjegavati, a doziranje svaki drugi dan rezervirano je kao zadnja terapijska opcija kod bolesnika koji ne podnose niti jedan drugačiji režim ili dozu statina.^{131,133,134}

Farmakokinetička svojstva statina su raznolika. Simvastatin i lovastatin, te u manjoj mjeri atorvastatin, metaboliziraju se putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Metabolizam fluvastatina ovisi o CYP2C9, dok rosuvastatin i pravastatin minimalno ovise o CYP450 sustavu.^{135,136} Najveći rizik od interakcija nosi simvastatin s obzirom na to da njegov metabolizam dominira putem CYP3A4, koji može biti inhibiran ili induciran velikim brojem lijekova, kao što su nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, HIV antiretrovirusna terapija, amiodaron, sok od ananasa, antifungalni lijekovi, klaritromicin. Poseban oprez potreban je kod bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom, jer često zahtijeva smanjenje doze. Najsigurniji statini kod takvih bolesnika su atorvastatin i fluvastatin, kod kojih nije potrebna korekcija doze.^{137,138} S obzirom na to da je barem dio statina metaboliziran putem jetre, bolesnici s kroničnom ili aktivnom bolesti jetre moraju uzimati statine s oprezom. Kod takvih bolesnika potrebna je češća kontrola aminotransferaza te korištenje statina koji se najmanje metaboliziraju putem jetre, kao što su rosuvastatin i pravastatin.^{139,140}

1.7.3. Nuspojave statina

Statini su sigurni lijekovi, a najčešće nuspojave povezane su s oštećenjem mišića, jetre i bubrega. Više randomiziranih studija uspoređivalo je pojavu nuspojava između skupina koje su primale statine i placeba, no dokazana je značajna razlika u njihovoj učestalosti. Jedno od objašnjenja za navedeno može biti visoka svijest bolesnika o potencijalnim nuspojavama statina, što može dovesti do prekida terapije čak i kod simptoma koji nisu povezani s terapijom. Čini se da statini s većim hidrofilnim svojstvima imaju manju vjerojatnost nuspojava. Međutim, zanimljivo je primijetiti da fluvastatin, iako je izrazito lipofilna molekula, pokazuje najmanju incidenciju mišićnih nuspojava.^{81,141–143}

Mišićne komplikacije. Briga oko mogućih oštećenja mišića uzrokovanih statinima je opravdana, iako su takvi slučajevi vrlo rijetki – pojavljuju se u manje od 0.1% liječenih bolesnika.^{144,145} Mišićni simptomi povezani s primjenom statina uključuju mijalgiju (bol u mišićima), miopatiju (slabost mišića), miozitis (upala mišića) i oštećenje mišića (mijalgija uz porast razine kreatin-kinaze do razine koja može oštetiti bubrežnu funkciju – rhabdomioliza).¹⁴⁶ Mehanizam ovih nuspojava nije potpuno jasan, ali opisane su mutacije u genima poput CYP gena

i gena SLCO1B1 koji je uključen u uklanjanje LDL-a iz jetre.^{147,148} Neki statini mogu utjecati na sintezu koenzima Q-10, što može poremetiti normalno funkcioniranje mišića.¹⁴⁹ Trećina bolesnika koji uzimaju statine barem je jednom doživjela bol u mišićima koju su povezali s lijekom.¹⁵⁰ U randomiziranim studijama bolesnici koji su primali maksimalnu dozu atorvastatina prijavili su mijalgije u 9.3% slučajeva. Rizik od miopatije manji je kod statina koji ne ovise o metabolizmu putem enzima CYP3A4, poput fluvastatina i pravastatina, dok je nešto veći kod simvastatina i atorvastatina.¹⁵¹ Čini se da je rizik kod rosuvastatina manji nego kod atorvastatina, ali nije potpuno isključen.³¹ Bolesnici s pridruženom neuromuskularnom bolešću, hipotireozom i nedostatkom vitamina D imaju veći rizik od razvoja mišićnih komplikacija, naročito ukoliko uzimaju i druge lijekove koji mogu utjecati na aktivnost enzima CYP3A4.^{152–154} Većina slučajeva miopatije s povišenom razinom kreatinkinaze može se razriješiti prekidom terapije statinima i eventualnom promjenom vrste i doze statina. Ako intolerancija perzistira, moguće je pokušati liječenje s atorvastatinom ili rosuvastatinom svaki drugi dan ili nekoliko puta tjedno. Iako suplementacija koenzima Q10 ima logičnu osnovu, znanstveni dokazi o njezinoj učinkovitosti još uvijek nisu jasni.¹⁴⁹

Porast transaminaza. Porast transaminaza (trostruko veći od gornje granice referentnog intervala) u tranzitornom obliku je zabilježen kod značajnog broja bolesnika liječenih statinima, dok je trajni porast opažen u oko 0.53% bolesnika liječenih statinima. Posljednje se obično javlja tijekom prva tri mjeseca liječenja i ovisi o dozi. Međutim, oštećenje jetre povezano sa statinima je toliko rijetko da učestalost jetrenog zatajenja kod bolesnika koji ih uzimaju ne prelazi učestalost u općoj populaciji. Stoga se ne preporučuje rutinska provjera transaminaza kod bolesnika liječenih statinima, osim jedne nakon 8–12 tjedana od početka terapije ili ako postoje znakovi jetrene bolesti. Kratkotrajni prekid terapije i intenzivniji nadzor bolesnika preporučuje se ako su vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT) trostruko veće od gornje referentne vrijednosti.^{155–158}

Bubrežna funkcija. Statini mogu utjecati na pojavu tubularne proteinurije, inhibicijom aktivnog transporta proteina male molekularne mase, posebice pri liječenju rosuvastatinom i simvastatinom. Ipak, ova proteinurija obično ima benigni karakter.^{144,159} Postoji nekoliko opisanih slučajeva zatajenja bubrega, obično povezanih s uzimanjem rosuvastatina u dozi od 80 mg (doza koja više nije u upotrebi). Također, rezultati kohortne studije pokazali su povećani rizik od hematurije, proteinurije i zatajenja bubrega kod bolesnika s 4. stupnjem bubrežne insuficijencije koji su liječeni rosuvastatinom u dozi većoj od 10 mg. Unatoč tome, analiza podataka bolesnika s

kroničnim bubrežnim zatajenjem koji su liječeni statinima pokazala je smanjenje smrtnosti bilo kojeg uzroka, vjerojatno zbog smanjenja kardiovaskularnih ishoda.^{94,159–163}

Kognitivne funkcije. Iako su povezane s nekim nuspojavama vezanim uz ponašanje i kogniciju, ozbiljnije komplikacije poput povećanog rizika za suicid, agresivnog ili iritabilnog ponašanja, kognitivnih poremećaja i gubitka memorije nisu potvrđene u randomiziranim istraživanjima. Naprotiv, čini se da statinska terapija može imati korisnu ulogu u sprječavanju nastanka demencije.^{164–166}

Šećerna bolest. Statini blago povećavaju rizik razvoja šećerne bolesti, a rizik je to veći što je doza statina veća. Nasuprot tome, korist koju imaju bolesnici sa šećernom bolesti liječeni statinima u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i komplikacija, prema podacima randomiziranih istraživanja, nadilazi rizik razvoja šećerne bolesti. Eksperimentalni podaci o koristi ili štetnosti na regulaciju glikemije su kontradiktorni. Rezultati nekoliko metaanaliza koje su uključivale 91 140, 32 752 i 223 000 bolesnika pokazale su kako je rizik veći kod bolesnika liječenih statinom, i to redom 9%, 12% i 11%.^{167–169} Metaanaliza iz 2016. pokazala je kako na 10 000 bolesnika liječenih statinima, možemo očekivati dodatnih 50–100 novih slučajeva šećerne bolesti.¹⁷⁰

Maligne bolesti. Podatke o povećanju rizika za malignu bolest povezanu s uzimanjem statina teško je interpretirati. Do sada nema istraživanja ili metaanalize koje bi neupitno potvrdile povećan rizik od razvoja maligne bolesti povezane s uzimanjem statina. Prema podacima Framinghamske studije, u skupini liječenoj statinima zaista je bilo postotno više oboljelih od maligne bolesti (15% vs. 8.8%). Međutim, u naknadnim analizama utvrđeno je kako su faktori koji su bolesnicima povećali rizik maligne bolesti isti oni koji su doprinijeli riziku kardiovaskularnih bolesti i radi čega su bolesnici bili liječeni statinom.^{171–173}

1.7.4. Statini u prevenciji kardiovaskularnih događaja

Velika je količina dokaza o djelovanju statina u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Metaanaliza CTT (Cholesterol Treatment Trialists) iz 2010. je uključila 21 randomiziranu studiju s ukupno 129 000 bolesnika. U usporedbi istraživanja koja su ispitivala manju i višu dozu statina (studije sekundarne prevencije), zabilježeno je kako intenzivniji režim statina smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje za 15%, koronarnu smrtnost ili rizik infarkta miokarda za 13%,

koronarnu revaskularizaciju za 19% te ishemijski moždani udar za 16%. U istraživanjima koja su ispitivala statin/placebo zamijećeno je slično smanjenje rizika za ishode za svako smanjenje LDL-a za 1 mmol/L. Kombinirajući podatke 26 studija primarne i sekundarne prevencije, pokazano je kako je smrtnost bilo kojeg uzroka smanjena za 10% za svako smanjenje LDL-a za 1 mmol/L, dominantno na račun smanjenja rizika smrti od koronarne bolesti i drugih srčanih uzroka (20%; 11%), a nije zabilježeno statistički značajno više smrti uzrokovanih drugim uzrocima ili drugih vaskularnih smrti.¹⁷⁴

Sveobuhvatnija CTT metaanaliza iz 2012. godine, koja je obuhvatila 174 000 bolesnika, dodatno podijeljena na 5 razreda inicijalnog rizika za 5-godišnji kardiovaskularni događaj, pokazala je još impresivnije smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje za svako jedinično smanjenje LDL-a, posebno za bolesnike s niskim rizikom za kardiovaskularni događaj. I u ovoj metaanalizi pokazalo se kako svako smanjenje LDL-a za 1 mmol/L smanjuje rizik kardiovaskularnih događaja za 21%. Za bolesnike s dokazanom koronarnom bolesti, redukcija rizika bila je značajna i približno jednaka za sve ranije stratificirane rizične skupine. Smanjenje kardiovaskularne smrtnosti iznosilo je 12%.¹⁷⁵ Navedene meta-analize su jasno pokazale da je smanjenje rizika za smrtnost i kardiovaskularne događaje jasno povezano s inicijalnim rizikom i apsolutnim smanjenjem LDL-a, neovisno o početnoj vrijednosti LDL-a. Sukladno navedenom, važeće smjernice nalažu statine kao lijek prvog izbora u prevenciji prvog ili ponovljenog kardiovaskularnog događaja.^{6,176}

Prva veća studija o utjecaju statina na kardiovaskularne ishode u *sekundarnoj prevenciji* bila je "4S" iz 1994. godine. S obzirom na to da je uključivala visokorizične bolesnike koji prije uključjenja nisu bili liječeni statinima, dobiveni rezultati su bili najdramatičniji: relativna redukcija rizika iznosila je čak 28,9%. Slični rezultati dobiveni su i u LIPID studiji (Long-term Interventional with Pravastatin in Ischaemic Disease), gdje je relativna redukcija rizika mortaliteta bila 21.5%. Apsolutna redukcija rizika mortaliteta iznosila je oko 3%. Navedeni drastični rezultati nikada poslije nisu ponovljeni jer su sve kasnije studije u sekundarnoj prevenciji imale vrlo mali ili nijedan broj bolesnika bez statina i ispitivala su utjecaj različitih doza međusobno. Istraživanja koja su slijedila, CARE (Cholesterol and Recurrent Event study) i ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events), nisu pokazala statistički značajno smanjenje rizika smrtnosti, ali valja uzeti u obzir da smrtnost nije bila primarni ishod praćenja u navedenim istraživanjima. Uzimajući u obzir ovih pet ranih randomiziranih studija, zabilježen je trend

apsolutnog smanjenja smrtnosti od 2% tijekom 5-godišnjeg liječenja.^{32,177–179} U randomiziranom istraživanju PROVE-IT, koje je uključivalo oko 4100 bolesnika, ispitan je utjecaj statina na kompozitni kardiovaskularni ishod bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma, uključujući nestabilnu anginu. Bolesnici koji su tretirani s potentnim statinom imali su smanjenje rizika za kombinirani ishod za 16% u usporedbi sa statinom umjerene potentnosti. Zabilježen je i pozitivan trend, ali ne i statistička signifikantnost u smanjenju rizika za ukupni i kardiovaskularni mortalitet.¹⁸⁰ Navedeno istraživanje etabliralo je visokopotentne statine kao temelj liječenja bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma. Postoje dokazi da i drugi potentni statin, rosuvastatin, ima jednaki učinak na ishode s bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom.¹⁸¹ Navedeno su pokazali i rezultati recentno objavljene metaanalize.¹⁸²

Rezultati istraživanja u sekundarnoj prevenciji potaknuli su provođenje studija u *primarnoj prevenciji*. U inicijalno provedenim istraživanjima o djelovanju statina u primarnoj prevenciji, studija ALL-HAT je pokazala najnižu apsolutnu redukciju rizika za ukupnu smrtnost od 0.15%, dok je studija WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ostvarila najveću redukciju, čak 0.89%. WOSCOPS je proučavao utjecaj statina na smrtnost u visokorizičnih muškaraca.¹⁸³ Intenzitet zaštite koji pružaju statini manji je kod bolesnika s nižim rizikom od kardiovaskularnih događaja, naročito ukoliko se promatra smrtnost kao ishod. Istraživanja poput JUPITER-a i WOSCOPS-a pokazala su granično statistički značajno smanjenje utjecaja na smrtnost.^{31,183} Nasuprot tome, metaanaliza iz 2012. godine koja je uključila studije primarne prevencije (WOSCOPS, ACFAPS/TexCAPS, MEGA i JUPITER), pokazala je najveću relativnu redukciju rizika za složene kardiovaskularne događaje kod bolesnika s najnižim apsolutnim rizikom. Međutim, nije postignuta statistička značajnost kad se pojedinačno analizirala smrtnost.¹⁷⁵ Studija JUPITER pokazala je kako korist od uzimanja statina u primarnoj prevenciji imaju čak i bolesnici koji su prilikom uključivanja imali vrijednosti LDL-C < 1,8 mmol/L.¹⁸⁴ Meta analiza CTT-a pokazala je kako statini u populaciji dijabetičara dodatno reduciraju rizik kardiovaskularnih događaja.¹⁸⁵ Uz navedeno, valja napomenuti kako je efekt statina slabiji kod specifičnih populacija bolesnika, naročito kod bolesnika liječenih hemodijalizom i bolesnika s reduciranom ejekcijskom frakcijom (EFLV < 30%).^{186–188}

Iako je neosporno da statini imaju povoljan učinak na ishode bolesnika sa i bez dokazane koronarne bolesti još uvijek postoji nejasnoća oko toga na koje specifične ishode oni najsnažnije djeluju. Literaturni dokazi o povoljnom djelovanju statina na smrtnost relativno su ograničeni u usporedbi s drugim kardiovaskularnim ishodima, kao što su simptomatska koronarna bolest, akutni infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, recidiv akutnog infarkta i potreba za revaskularizacijom. Također, vrlo je oskudan broj radova koji ispituju ciljanu skupinu bolesnika s infarktom miokarda koji su prije infarkta miokarda bili liječeni statinima i njihov utjecaj na ishode. U dostupnim radovima vrlo je rijetko zastupljena smrtnost kao primarni ishod istraživanja. Također, vrlo je malo istraživanja koja ispituju utjecaj statina u vrlo dugom praćenju.

2. HIPOTEZA

Ranija terapija statinima smanjuje ukupnu dugoročnu smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.

3. CILJEVI

OPĆI CILJ: utvrditi utječe li ranija terapija statinima na ishode bolesnika liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom zbog infarkta miokarda

SPECIFIČNI CILJEVI:

Primarni cilj: utvrditi utječe li ranija terapija statinima na opću dugoročnu smrtnost bolesnika liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom zbog infarkta miokarda.

Sekundarni ciljevi: utvrditi utjecaj ranije terapije statinima na:

1. kratkoročnu i dugoročnu kardiovaskularnu smrtnost te opću kratkoročnu smrtnost bolesnika s infarktom miokarda liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom
2. ishode bolesnika s infarktom miokarda, a koji su prethodno klasificirani kao nisko, srednje ili visokorizični za razvoj fatalnog kardiovaskularnog događaja unutar 10 godina
3. SYNTAX zbroj
4. e젝cijsku frakciju lijevog ventrikula
5. angiografski stupanj suženja koronarne žile odgovorne za infarkt miokarda (okluzija/stenoza)
6. tehničke parametre procedure (doza isporučenog zračenja, volumen utrošenog kontrasta, trajanje procedure).

4. ISPITANICI I METODE

Provedeno je prospektivno, kliničko, opservacijsko istraživanje u kohorti (eng. *prospective, observational, non-intervetional cohort study*) temeljeno na seriji slučajeva (eng. *case-series study*).

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina, liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom zbog prvog akutnog infarkta miokarda u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* u Zagrebu u razdoblju od 1. lipnja 2011. do 1. siječnja 2019.

Inicijalni uključni kriterij u istraživanje bio je akutni infarkt miokarda, koristeći važeće smjernice Europskog kardiološkog društva o univerzalnoj definiciji infarkta miokarda.² Kao izvori inicijalne skupine bolesnika korišteni su Bolnički informatički sustav (BIS) i registar Dijagnostičko-terapijskog odjela za invazivnu i intervencijsku kardiologiju Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*.

Navedeni registar je u kliničku praksu uveden 1. siječnja 2011., a sustavno uključuje sve bolesnike koji su podvrgnuti hitnoj ili elektivnoj koronarnoj angiografiji (koronarografiji) te eventualno perkutanom koronarnom intervenciji. Pretragom registra izdvojeni su bolesnici kojima je koronarografija učinjena zbog dijagnoze „akutni koronarni sindrom“.

Pretragom Bolničkog informatičkog sustava izdvojeni su bolesnici kojima je jedna od vodećih dijagnoza bila „akutni koronarni sindrom“, „infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta – STEMI“ ili „infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta – NSTEMI“. Vođeni osnovnim uključnim kriterijem, inicijalnom pretragom izdvojen je 3721 bolesnik.

Iz inicijalne skupine su isključeni bolesnici:

1. kod kojih nije učinjena koronarografija ili su nakon dijagnostičke angiografije upućeni na žurni kardiokirurški zahvat
2. s ranije preboljelim akutnim koronarnim sindromom
3. s kontraindikacijom za uzimanje statina
4. s nestabilnom anginom pectoris ili infarktom miokarda tip 2-5 po Četvrtoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda

5. s bolestima jednog ili više zalistaka teškog stupnja
6. s uznapredovanim srčanim popuštanjem bilo koje etiologije
7. s anamnezom obiteljske hiperlipidemije
8. s terminalnom bubrežnom bolesti ili na programu kronične hemodijalize
9. s terminalnim stadijem KOPB-a (GOLD IV)
10. s terminalnim stadijem bilo koje druge bolesti kod koje je očekivano trajanje života kraće od 12 mjeseci
11. s anamnezom ovisnosti o drogama ili alkoholu
12. koji sudjeluju u drugom istraživanju koji ispituje lijek ili medicinski uređaj te
13. trudnice.

U slučaju dva događaja kod istog bolesnika, kao indeksni događaj uzet je onaj koji je vremenski nastupio ranije. Ako je iz dostupnih podataka bilo vidljivo kako je bolesnik prebolio prvi infarkt miokarda u trenutku izvan perioda uključivanja, takav bolesnik nije bio uključen u istraživanje. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s nepotpunom i manjkavom medicinskom dokumentacijom, dominantno ako je nedostajao podatak o korištenoj terapiji.

Koristeći uključne, a uvažavajući isključne kriterije, u istraživanje je uključeno 2988 bolesnika.

Za svakog bolesnika prikupljeni su:

1. osnovni demografski i biometrijski podaci (dob, spol, visina, težina)
2. vitalni parametri u trenutku prijema i NYHA status
3. podaci o komorbiditetima i ranije preboljenim bolestima, opterećenosti obiteljske anamneze koronarnom bolesti i navikama
4. laboratorijski podaci iz krvi uzorkovane najdulje 6 sati od prijema, osim nalaza kojima se pratio trend tijekom hospitalizacije (kardioselektivni enzimi)
5. podaci o ehokardiografskom nalazu učinjenom tijekom hospitalizacije od strane specijalista kardiologa s iskustvom u ehokardiografiji
6. podaci o tipu infarkta miokarda (STEMI/NSTEMI; regija infarkta miokarda) i komplikacijama infarkta miokarda (ventrikulska tahikardija/ventrikulska fibrilacija/asistolija prije i tijekom koronarografije, kardiogeni šok, vanbolnički arest)

7. podaci o opterećenosti aterosklerotskom bolesti (ranije koronarne intervencije ili aortokoronarno premoštenje, raniji cerebrovaskularni inzult/tranzitorna ishemijska ataka, periferna arterijska bolest, bolest karotidnih arterija)
8. podaci o ranije korištenoj terapiji s utjecajem na kardiovaskularne ishode (acetil-salicilatna kiselina, inhibitori angiotenzin-konvertaza enzima, blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, hipolipemijski lijekovi, s posebnim osvrtom na terapiju statinima za koje su prikupljeni podaci o vrsti i dozi statina)
9. podaci o terapiji prilikom otpusta odnosno prilikom prvog kontrolnog pregleda
10. podaci o tijeku hospitalizacije (trajanje hospitalizacije, ponovljeni infarkt/srčano zatajenje/smrt tijekom hospitalizacije)

Analizirani su pisani nalazi koronarografije te su ponovno analizirane snimke angiograma i procedure kako bi se:

1. utvrdio broj koronarnih arterija na kojima je učinjena intervencija tijekom procedure
2. utvrdio broj stentova koji su ugrađeni tijekom procedure
3. utvrdila aterosklerotska zahvaćenost debla lijeve koronarne arterije i početnog dijela lijeve silazne koronarne arterije
4. odredio tip lezije prilikom inicijalnog angiograma (okluzija/stenoza)
5. odredio TIMI protok prije i nakon intervencije na leziji odgovornoj za infarkt miokarda (*eng. culprit* lezija koronarne arterije)
6. odredio SYNTAX zbroj
7. odredili tehnički parametri procedure (doza odaslanog ionizirajućeg zračenja, volumen utrošenog jodnog kontrasta, trajanje procedure)

Podaci o mortalitetu prikupljeni su iz Registra uzroka smrti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koristeći osobne identifikatore (jedinstveni matični broj građana – JBGMB; osobni identifikacijski broj – OIB; matični broj osiguranika – MBO). Iz navedenog registra preuzeti su podaci o datumu smrti i razlogu smrti (vodeća dijagnoza smrti prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti – MKB).¹

Etička povjerenstva Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* u Zagrebu (003-06/20-03/019) i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (030-02/24-15/1) odobrila su provođenje istraživanja i korištenje anonimiziranih podataka bolesnika.

Nakon prikupljenih podataka bolesnici su podijeljeni u dvije skupine:

1. bolesnici koji su prije infarkta miokarda imali statin u kroničnoj terapiji
2. bolesnici koji prije infarkta miokarda nisu imali statin u kroničnoj terapiji.

Učinjena je analiza primarnih i sekundarnih ciljeva sukladno navedenoj podjeli.

Potom je bolesnicima prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva (7) određen 10-godišnji rizik za nastup fatalnog i nefatalnog kardiovaskularnog događaja te su podijeljeni u tri skupine: bolesnici s 10-godišnjim rizikom za fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaj <5%, 5 – 10% i >10%. Korištene su SCORE2 i SCORE2-OP tablice za zemlje visokog rizika, među koje spada i Hrvatska. ⁶

Bolesnici su praćeni najmanje 12 mjeseci, a najdulje do 1. lipnja 2021.

Smrtnost je određena kao ishod praćenja, a za potrebe analize podijeljena je prema vremenu nastupa (ukupna/dugoročna i kratkoročna) i uzroku (opća i kardiovaskularna), kako je ranije definirano.

Laboratorijske analize provođene su u biokemijskom, hematološkom i koagulacijskom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* u Zagrebu. U ovom istraživanju su korišteni laboratorijski parametri koji su standardni u rutinskoj obradi bolesnika s infarktom miokarda.

Stenozom karotidnih arterija smatrano je ono suženje koje reducira lumen karotidne arterije za > 50%. ¹⁸⁹ Za procjenu glomerularne filtracije korištena je CKD-EPI formula. ¹⁹⁰

Sve koronarne angiografije učinjene su u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* u Zagrebu na uređajima Siemens Axiom Sensis i Siemens Artis Q. Koronarne angiografije i perkutane koronarne intervencije obavljali su specijalisti kardiolozi s iskustvom u intervencijskoj kardiologiji, a koji sudjeluju u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u sklopu

Hrvatske mreže primarne PCI te su u radnom odnosu u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* u Zagrebu. Procedure su rađene prema važećim protokolima za koronarnu angiografiju i perkutanu koronarnu intervenciju i liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Prema važećim preporukama za SYNTAX zbroj, u kasnije analize uzeta su suženja koronarnih arterija >50% na arterijama širim od 1,5 mm. ³

4.1. STATISTIČKA ANALIZA

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance.

U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test.

Vjerojatnost preživljenja izračunata je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina).

Za ispitivanje neovisnosti prognostičkih čimbenika korištena je Coxova regresijska analiza (proportional hazard). Analiza snage testa za Coxovu regresiju pokazuje da je power >0.90, kao i power za ostale statističke analize (p>0.90).

Razina statističke značajnosti je postavljena na $p < 0.05$.

5. REZULTATI

5.1. DEMOGRAFSKI PODACI I KLINIČKE KARAKTERISTIKE

BOLESNIKA

U istraživanje je inicijalno uključen 3721 bolesnik. Nakon isključenja ispitanika prema definiranim isključnim kriterijima, analizirani su podaci za ukupno 2988 bolesnika s dijagnozom infarkta miokarda tijekom razdoblja praćenja od 1. lipnja 2011. do 1. lipnja 2021., odnosno do trenutka smrti.

Osnovna podjela bolesnika ovisila je o ranijem kroničnom liječenju statinima prije infarkta miokarda. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, a rezultati su prikazani zasebno za svaku skupinu, uz izračun značajnosti razlike. Skupinu koja je prije infarkta miokarda liječena statinom činilo je ukupno 420 (14.1%) bolesnika, dok je skupinu koja prije infarkta miokarda nije bila liječena statinom činilo 2568 (85.9%) bolesnika. Podaci o vrsti i potentnosti korištenih statina prikazani su u Tablici 2. Jačina doze pojedinog statina određena je prema ranije navedenim farmakološkim svojstvima lijeka i kategorizirana je kao doza statina niske, umjerene ili visoke potentnosti.

Tablica 2. Vrsta i jačina statina kod bolesnika koji su prije infarkta miokarda liječeni statinom.

		n (%)
Vrsta statina	<i>Atorvastatin</i>	270 (66.5)
	<i>Rosuvastatin</i>	89 (21.9)
	<i>Simvastatin</i>	42 (10.3)
	<i>Fluvastatin</i>	5 (1.2)
	Ukupno	406 (100.0)
Potentnost statina	Niska	3 (0.9)
	Umjerena	186 (55.0)
	Visoka	149 (44.1)
	Ukupno	338 (100.0)

Najviše je bolesnika liječeno atorvastatinom (66.5%) i statinom umjerene potencije (55%).

Detaljni podaci o jačini i dozi statina, a s obzirom na vrstu prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Udio bolesnika liječenih određenom dozom, a s obzirom na vrstu statina.

		Vrsta statina								Ukupno	
		<i>Atorvastatin</i>		<i>Rosuvastatin</i>		<i>Simvastatin</i>		<i>Fluvastatin</i>		n	(%)
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Doza statina	5			1	(1,4)					1	(0.3)
(mg)	10	42	(18.1)	31	(43.1)	3	(9.4)			76	(22.4)
	15			1	(1.4)					1	(0.3)
	20	83	(35.8)	31	(43.1)	18	(56.3)			132	(38.8)
	40	69	(29.7)	8	(11.1)	11	(34.4)			88	(25.9)
	60	1	(0.4)							1	(0.3)
	80	37	(15.9)					4	(100.0)	41	(12.1)
Ukupno		232	(100.0)	72	(100.0)	32	(100.0)	4	(100.0)	340	(100.0)
Potentnost statina	Niska					3	(9.4)			3	(0.9)
	Umjerena	125	(54.1)	32	(45.1)	29	(90.6)			186	(55.0)
	Visoka	106	(45.9)	39	(54.9)			4	(100.0)	149	(44.1)
Ukupno		231	(100.0)	71	(100.0)	32	(100.0)	4	(100.0)	338	(100.0)

Bolesnici liječeni atorvastatinom najčešće su dobivali dozu od 20 (35.6%) ili 40 mg (29.7%), dok su bolesnici liječeni rosuvastatinom najčešće liječeni dozom od 10 mg ili 20 mg (oba 43.1%). Simvastatin je najčešće propisan u dozi od 20 mg (56.3%), a samo su 4 bolesnika liječena fluvastatinom i to u maksimalnoj dozi od 80 mg. Ukupno je 45.9% bolesnika liječeno visokopotentnom dozom atorvastatina, a 54.9% visokopotentnom dozom rosuvastatina.

Tablica 4.1. sadrži demografske i kliničke podatke o bolesnicima (*broj i postotak*), a Tablica 4.2 prikazuje deskriptivne pokazatelje demografskih i kliničkih podataka za kontinuirane varijable (*aritmetička sredina ili medijan*).

Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>				Ukupno		Hi-kvadrat P /exact P
		da		ne		n	(%)	
		n	(%)	n	(%)			
Spol	ženski	140	(33.3)	703	(27.4)	843	(28.2)	0.014
	muški	280	(66.7)	1865	(72.6)	2145	(71.8)	
Dob u vrijeme infarkta miokarda (godine)	<45 god	13	(3.1)	177	(7.2)	190	(6.6)	<0.001
	46–55 god	53	(12.8)	507	(20.5)	560	(19.4)	
	56–65 god	116	(28.1)	778	(31.5)	894	(31.0)	
	66–75 god	143	(34.6)	577	(23.5)	720	(25.0)	
	>76 god	88	(21.3)	433	(17.5)	521	(18.1)	
EKG prezentacija	NSTEMI	203	(48.3)	803	(31.3)	1006	(33.7)	<0.001
	STEMI	217	(51.7)	1765	(68.7)	1982	(66.3)	
Angiografska prezentacija	neokluzivni	190	(46.3)	810	(32.5)	1000	(34.5)	<0.001
	okluzivni	213	(52.0)	1634	(65.6)	1847	(63.7)	
	uredan nalaz	7	(1.7)	46	(1.8)	53	(1.8)	
Regija infarkta	anteriorni	143	(42.2)	990	(43.7)	1133	(43.5)	0.673
	inferiorni	162	(47.8)	1080	(47.7)	1242	(47.7)	
	posteriorni	34	(10.0)	196	(8.6)	230	(8.8)	
Killip klasa kod prijema	3 i 4	30	(7.2)	161	(6.3)	191	(6.47)	0.083
Fibrilacija atrija kod prijema	ne	369	(89.3)	2386	(93.2)	2755	(92.7)	<0.001
	da	44	(10.7)	174	(6.8)	218	(7.3)	
VT prije/tijekom procedure	ne	400	(96.9)	2482	(96.8)	2882	(96.8)	0.999
	da	13	(3.1)	81	(3.2)	94	(3.2)	
VF prije/tijekom procedure	ne	393	(95.2)	2391	(93.4)	2784	(93.6)	0.193
	da	20	(4.8)	169	(6.6)	189	(6.4)	
Asistolija prije/tijekom procedure	ne	406	(98.3)	2517	(98.3)	2923	(98.3)	0.999
	da	7	(1.7)	43	(1.7)	50	(1.7)	
Kardiogeni šok	ne	391	(94.7)	2421	(94.5)	2812	(94.5)	0.999
	da	22	(5.3)	141	(5.5)	163	(5.5)	
Vanbolnički arest	ne	401	(97.1)	2464	(96.3)	2865	(96.4)	0.479
	da	12	(2.9)	96	(3.8)	108	(3.6)	

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objama skupinama) korišten parametrijski T-test.

EKG – elektrokardiogram; NSTEMI – infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta; VT – ventrikulska tahikardija; VF – ventrikulska fibrilacija

Tablica 4.2. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika.

	<i>Statin prije infarkta miokarda</i>					<i>Bez statina prije infarkta miokarda</i>					T-test P /Mann-Whitney U
	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	
Dob u vrijeme infarkta miokarda (<i>godine</i>)	66.51	10.49	67.01	59.49	74.87	63.18	12.25	63.00	54.73	72.73	<0.001
Tjelesna visina (<i>cm</i>)	171.75	9.61	171.00	165.00	179.00	173.20	8.91	174.00	167.0	180.00	0.003
Tjelesna masa (<i>kg</i>)	84.33	16.07	84.00	73.75	95.00	84.76	15.98	85.00	75.00	95.00	0.624
BMI (<i>kg/m²</i>)	28.49	4.49	27.78	25.48	31.14	28.19	4.43	27.76	25.10	30.80	0.225
BSA (<i>m²</i>)	2.00	0.22	2.00	1.84	2.14	2.01	0.22	2.01	1.86	2.16	0.290
GRACE (<i>n</i>)	134.20	45.17	129.00	99.00	165.00	134.79	44.90	131.00	97.75	164.00	0.824
Sistolički tlak kod prijema (<i>mmHg</i>)	136.58	23.58	135.00	120.00	150.00	136.32	27.65	130.00	120.0	150.00	0.845
Dijastolički tlak kod prijema (<i>mmHg</i>)	80.76	13.64	80.00	70.00	90.00	81.89	15.93	80.00	70.00	90.00	0.161
Frekvencija srca kod prijema (<i>n</i>)	79.61	18.02	78.00	68.00	88.50	78.03	17.72	75.00	67.00	87.00	0.116

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objama skupinama) korišten parametrijski T-test.

BMI – *eng. body mass indeks*; indeks tjelesne mase; BSA – *eng. body surface area*; površina tijela; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

Većina bolesnika je bila muškog spola, njih 2145 (71.8%), dok je žena bilo 843 (28.2%). Muški bolesnici su prevladavali i u skupini liječenoj statinom (66.7% vs. 33.3% žena) i u skupini bez statina (72.6% vs. 27.4% žena). Prosječna dob ispitanika u skupini liječenoj statinom bila je 66 godina (66.51 ± 10.49), a u skupini bez statina 63 godine (63.18 ± 12.25) ($p < 0.001$).

Vidljivo je kako se skupina sa statinom i skupina bez statina međusobno statistički značajno razlikuju u sljedećim parametrima:

- U ukupnoj promatranoj skupini, više je bilo bolesnika muškog spola pa je i u skupini liječenoj statinom bilo više muških bolesnika ($p = 0.004$). Međutim, gledajući svaki spol zasebno, veći je udio žena bio liječen statinom, a među muškarcima veći je udio onih koji nisu liječeni statinom.
- Više je bolesnika u starijim dobnim skupinama (66–75 godina i >76 godina) liječeno statinom ($p < 0.001$) u odnosu na mlađe dobne skupine.
- Bolesnici liječeni statinom starije su životne dobi [*godine*: 67,01 (59,49 – 74,87) v.s. 63,00 (54,73 – 72,73); $p < 0.001$].
- Među bolesnicima koji su se prezentirali kao NSTEMI, značajno je više bilo bolesnika koji su ranije liječeni statinom, dok je među bolesnicima sa STEMI značajno više bilo onih koji nisu ranije liječeni statinom ($p < 0.001$).
- Bolesnici s angiografski neokluzivnim tipom infarkta miokarda značajno su češće ranije liječeni statinom, dok je među onima s okluzivnim tipom lezije odgovorne za infarkt bilo značajno više bolesnika koji ranije nisu bili liječeni statinom ($p < 0.001$).
- Značajno više bolesnika koji su prilikom prijema u bolnicu bili u ritmu fibrilacije atrijske ranije su bili liječeni statinom ($p < 0.001$).

5.1.1. Rizični čimbenici, pridružene bolesti i medikamentna terapija bolesnika prije hospitalizacije

U Tablici 4 prikazane su razlike u ranijim intervencijama na koronarnim arterijama, ranije dokazanoj aterosklerotskoj bolesti i terapiji prije infarkta miokarda, dok su u Tablici 6 prikazani komorbiditeti i rizični čimbenici za kardiovaskularnu bolest.

Tablica 5. Ranije intervencije, dokazana aterosklerotska bolest i medikamentna terapija prije akutnog infarkta miokarda.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>		Ukupno	Exact P
		da	ne		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Raniji CABG	ne	399 (97.1)	2499 (99.0)	2898 (98.8)	0.003
	da	12 (2.9)	24 (1.0)	36 (1.2)	
Raniji PCI	ne	359 (86.9)	2519 (98.2)	2878 (96.7)	<0.001
	da	54 (13.1)	45 (1.8)	99 (3.3)	
Preboljeli CVI/TIA	ne	368 (89.1)	2468 (96.3)	2836 (95.3)	<0.001
	da	45 (10.9)	95 (3.7)	140 (4.7)	
PAB	ne	381 (92.3)	2469 (96.3)	2850 (95.8)	<0.001
	da	32 (7.7)	94 (3.7)	126 (4.2)	
Stenoza karotidne arterije	ne	384 (93.0)	2496 (97.4)	2880 (96.8)	<0.001
	da	29 (7.0)	67 (2.6)	96 (3.2)	
ASK	ne	211 (51.6)	2231 (91.0)	2442 (85.4)	<0.001
	da	198 (48.4)	221 (9.0)	419 (14.6)	
ACEi/ARB	ne	131 (32.0)	1582 (64.8)	1713 (60.1)	<0.001
	da	278 (68.0)	861 (35.2)	1139 (39.9)	
Beta-blokator	ne	188 (46.3)	2030 (83.1)	2218 (77.9)	<0.001
	da	218 (53.7)	412 (16.9)	630 (22.1)	
Ezetimib	ne	408 (99.3)	2556 (100.0)	2964 (99.9)	NA
	da	3 (0.7)		3 (0.1)	
PCSK9i	ne	412 (100.0)	2557 (100.0)	2969 (100.0)	NA

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objama skupinama) korišten parametrijski T-test.

CABG – eng. *coronary artery bypass grafting*, aortokoronarno premoštenje; PCI – eng. *percutaneous coronary intervencion*, perkutana koronarna intervencija; CVI – cerebrovaskularni inzult; TIA – tranzitorna ishemijska ataka; PAB – periferna arterijska bolest; ASK – acetil-salicilatna kiselina, ACEi – inhibitor angiotenzin-konvertaza enzima; ARB – blokator angiotenzinskih receptora; PCSK9i – proprotein konvertaza subtilizin/kexin tip 9 inhibitori

Tablica 6. Komorbiditeti i rizični čimbenici s obzirom na skupinu.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>		Ukupno n (%)	Hi-kvadrat P
		da	ne		
		n (%)	n (%)		
Arterijska hipertenzija	ne	46 (11.2)	696 (28.1)	742 (25.7)	<0.001
	da	363 (88.8)	1781 (71.9)	2144 (74.3)	
Hiperlipidemija	ne	37 (9.1)	1990 (82.0)	2027 (71.6)	<0.001
	da	367 (90.8)	436 (17.9)	803 (28.3)	
Šećerna bolest	ne	251 (61.7)	1942 (79.1)	2193 (76.6)	<0.001
	da	156 (38.3)	514 (20.9)	670 (23.4)	
Pozitivna obiteljska anamneza za KVB	ne	187 (52.7)	1397 (61.5)	1584 (60.3)	0.002
	da	168 (47.3)	875 (38.5)	1043 (39.7)	
Pušenje	ne	226 (55.4)	1166 (46.8)	1392 (48.0)	<0.001
	da	128 (31.4)	1136 (45.6)	1264 (43.6)	
	bivši pušači	54 (13.2)	189 (7.6)	243 (8.4)	

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test.

5.1.2. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi bolesnika analizirani su među skupinama i prikazani su u Tablici 6.

Tablica 7. Laboratorijski nalazi kod prijema u bolnicu (ili tijekom hospitalizacije, ako je naznačeno).

	<i>Statin prije infarkta miokarda</i>					<i>Bez statina prije infarkta miokarda</i>					T-test /Mann-Whitney U
	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	
Hemoglobin (g/L)	138.85	16.96	140.00	130.00	150.00	141.85	17.27	144.00	132.00	153.00	0.001
Leukociti ($\times 10^9/L$)	10.51	3.74	9.80	7.90	12.50	11.10	4.02	10.50	8.30	13.10	0.006
Trombociti ($\times 10^9/L$)	235.29	78.57	221.00	185.00	273.00	233.37	77.43	223.00	186.00	266.00	0.643
Fibrinogen	4.33	1.28	4.00	3.40	5.10	4.49	1.68	4.20	3.50	5.30	0.453
Troponin T ($\mu\text{g/L}$)	0.99	1.82	0.19	0.05	1.15	1.03	1.89	0.22	0.06	0.94	0.844
Troponin T maks. tijekom hosp. ($\mu\text{g/L}$)	2.55	2.63	1.56	0.66	3.48	2.97	2.80	2.07	0.79	4.37	0.101
hsTI (ng/L)	5439.85	12041.53	536.00	50	3607	6428.31	13053.94	503.00	71.00	4895.50	0.304
hsTI maks. tijekom hosp. (ng/L)	17625.38	19659.85	12680	758	34639	25529.98	20878.00	21494	3612	62345	<0.001
Troponin I	3907.06	10113.96	290	32.00	2970	4433.92	10635.17	368	64.25	3308	0.810
Troponin I maks. tijekom hosp.	21203.72	20799.63	11783	2195	51425	22143.20	19743.11	16446	3116.75	59873	0.716
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	102.06	56.08	89.00	74.00	110.00	96.20	59.31	86.00	74.00	103.00	0.061
GUK (mmol/L)	8.80	4.25	7.30	5.93	10.30	8.61	4.19	7.30	6.00	9.70	0.407
Kolesterol (mmol/L)	4.65	1.37	4.50	3.60	5.40	5.33	1.30	5.30	4.50	6.20	<0.001
HDL (mmol/L)	1.06	0.30	1.00	0.85	1.20	1.09	0.36	1.00	0.90	1.20	0.235
LDL (mmol/L)	2.89	1.12	2.70	2.05	3.60	3.52	1.08	3.50	2.80	4.20	<0.001
Trigliceridi (mmol/L)	1.68	1.21	1.30	1.00	2.00	1.78	1.44	1.50	1.00	2.10	0.232
Kalij (mmol/L)	4.21	0.61	4.20	3.80	4.50	4.15	0.57	4.10	3.80	4.50	0.062
AST (U/L)	64.14	91.86	31.00	22.00	64.00	74.61	116.63	35.00	22.00	74.00	0.040
ALT (U/L)	38.21	36.40	27.00	19.00	42.00	42.97	62.03	28.00	19.00	46.00	0.029
CK (U/L)	482.83	838.86	187.50	98.75	441.00	590.94	1084.89	206.50	107.75	534.00	0.021
CK maks. tijekom hosp. (U/L)	1594.66	3620.34	718.50	168.75	1765.50	1938.03	2835.51	1093.00	372.50	2544.50	0.044
LDH (U/L)	298.25	253.32	223.00	182.00	316.00	313.71	271.65	229.00	182.00	328.00	0.284
CRP (mg/L)	17.81	33.22	4.30	1.70	14.40	16.95	34.63	4.40	1.90	13.20	0.672
eGFR (mL/min/1,73m^2)	74.79	26.02	75.37	57.12	91.73	80.12	24.60	80.85	64.14	96.73	<0.001

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina

(Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test.

hsTI – visokoosjetljivi troponin I; GUK – glukoza u krvi; HDL – high density lipoprotein, lipoprotein visoke gustoće; LDL – low density lipoprotein, lipoprotein niske gustoće; AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, CK – kreatin-fosfokinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C – reaktivni protein; eGFR – estimated glomerular filtration rate, procijenjena glomerularna filtracija (korištena je formula CKD-EPI za računanje navedenog parametra)

Utvrđeno je kako se dvije promatrane skupine međusobno statistički značajno razlikuju u sljedećim laboratorijskim nalazima:

- Hemoglobin je niži u skupini koja je ranije liječena statinom ($p < 0.001$), kao i vrijednost leukocita ($p = 0.006$).
- Maksimalna izmjerena vrijednost visokoosjetljivog troponina T tijekom hospitalizacije je niža u skupini koja je ranije liječena statinom ($p < 0.001$).
- Ukupni kolesterol i LDL kolesterol su niži u skupini koja je ranije liječena statinom ($p < 0.001$).
- U skupini koja je ranije liječena statinom niže su vrijednosti transaminaza prilikom prijema: AST ($p = 0.040$) i ALT ($p = 0.029$).
- U skupini koja je ranije liječena statinom zabilježene su niže inicijalne ($p = 0.021$) i maksimalne ($p = 0.044$) vrijednosti kreatinin-kinaze
- Procijenjena minutna glomerularna filtracija niža je kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom ($p < 0.001$).

5.1.3. Ehokardiografski nalaz

Podaci u Tablicama 8 i 9 prikazuju usporedbu ehokardiografskog nalaza učinjenog tijekom hospitalizacije zbog infarkta miokarda, a ovisno o ranijoj terapiji statinima.

Tablica 8. Procijenjena ejeckijska frakcija lijevog ventrikula.

	Statin prije infarkta miokarda					Bez statina					T-test /Mann-Whitney U
	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	
EFLV (%)	50.80	9.99	50.00	45.00	60.00	51.91	9.15	55.00	45.00	60.00	0.065

EFLV – ejeckijska frakcija lijevog ventrikula

Tablica 9. Parametri dobiveni tijekom ehokardiografskog pregleda.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>		Ukupno	Hi-kvadrat P
		da	ne		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Mitralna regurgitacija	0	87 (32.3)	660 (37.1)	747 (36.5)	0.035
	1	103 (38.3)	720 (40.5)	823 (40.2)	
	2	79 (29.4)	398 (22.4)	477 (23.3)	
Ukupno		269 (100.0)	1778 (100.0)	2047 (100.0)	
Aortna stenoza	0	244 (90.7)	1678 (94.8)	1922 (94.3)	0.003
	1	15 (5.6)	71 (4.0)	86 (4.2)	
	2	10 (3.7)	21 (1.2)	31 (1.5)	
Ukupno		269 (100.0)	1770 (100.0)	2039 (100.0)	
Tlak u plućnoj arteriji	0	201 (74.7)	1391 (78.2)	1592 (77.8)	0.180
	1	46 (17.1)	295 (16.6)	341 (16.7)	
	2	17 (6.3)	77 (4.3)	94 (4.6)	
	3	5 (1.9)	15 (0.8)	20 (1.0)	
Ukupno		269 (100.0)	1778 (100.0)	2047 (100.0)	

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test.

Nije pronađena statistički značajna razlika u sistoličkoj funkciji lijevog ventrikula, a ovisno o prethodnoj terapiji statinom ($p=0.065$). Bolesnici koji su liječeni statinima češće su imali bolest aortnog zaliska (blagog i umjerenog stupnja), dok su različiti stupnjevi mitralne regurgitacije jednako raspoređeni među skupinama. Valja naglasiti da je >20% bolesnika u objema skupinama imalo mitralnu regurgitaciju umjerenog stupnja. Bolest teškog stupnja bilo kojeg zaliska bila je isključni kriterij za istraživanje.

5.1.4. Komplikacije tijekom hospitalizacije

Tablice 10 i 11 prikazuju duljinu trajanja i komplikacije tjeka hospitalizacije.

Tablica 10. Duljina trajanja hospitalizacije.

	<i>Statin prije infarkta miokarda</i>					<i>Bez statina prije infarkta miokarda</i>					T-test /Mann-Whitney U
	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	
Duljina hospitalizacije (<i>broj dana</i>)	5.99	6.11	5.00	2.00	8.00	5.69	4.70	5.00	2.00	8.00	0.359

Tablica 11. Komplikacije tjeka hospitalizacije.

	<i>Statin prije infarkta miokarda</i>		Ukupno	Exact P
	da	ne		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Smrt u bolnici	21 (5.1)	96 (3.8)	117 (4.0)	0.218
Recidiv infarkta miokarda	5 (1.2)	23 (.9)	28 (1.0)	0.580
Ponovljena PCI	16 (3.9)	83 (3.3)	99 (3.4)	0.555
Akutno srčano popuštanje	47 (11.4)	240 (9.4)	287 (9.7)	0.136

Ranija terapija statina nije utjecala na trajanje hospitalizacije, unutarbolničku smrtnost, pojavu recidiva infarkta miokarda i akutnog srčanog popuštanja.

5.1.5. Podaci o tijeku perkutane koronarne intervencije

Tablice 12 i 13 prikazuju tehničke karakteristike i angiografske podatke učinjenih perkutanih koronarnih intervencija.

Tablica 12. Proceduralni i angiografski podaci vezani uz perkutanu koronarnu intervenciju.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>				Ukupno	Hi-kvadrat P /exact P	
		da		ne				
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
TIMI prije intervencije	0	174	(44.3)	1511	(63.1)	1685	(60.5)	<0.001
	1	89	(22.7)	447	(18.6)	536	(19.2)	
	2	88	(22.4)	286	(11.9)	374	(13.4)	
	3	41	(10.4)	148	(6.1)	189	(6.7)	
TIMI poslije intervencije	0	16	(4.2)	50	(2.1)	66	(2.4)	0.058
	1	4	(1.1)	40	(1.7)	44	(1.6)	
	2	30	(8.0)	218	(9.3)	248	(9.1)	
	3	327	(86.7)	2047	(86.9)	2374	(86.9)	
Broj ugrađenih stentova	0	64	(16.3)	247	(10.2)	311	(11.1)	0.004
	1	232	(59.1)	1511	(62.3)	1743	(62.9)	
	2	79	(20.1)	537	(22.2)	616	(21.8)	
	3	13	(3.3)	109	(4.5)	122	(4.3)	
	4 i više	4	(1.0)	18	(0.7)	22	(0.7)	
POBA	ne	368	(93.4)	2322	(96.0)	2690	(95.6)	0.033
	da	26	(6.6)	98	(4.0)	124	(4.4)	
Pokušaj perkutane intervencije	ne	376	(95.4)	2337	(96.7)	2713	(96.5)	0.237
	da	18	(4.6)	81	(3.3)	99	(3.5)	
Broj koronarnih arterija na kojima je učinjena intervencija	0	43	(10.8)	180	(7.3)	223	(7.8)	0.019
	1	306	(76.7)	2020	(82.3)	2326	(81.5)	
	2	35	(8.8)	200	(8.1)	235	(8.2)	
	3	15	(3.8)	55	(2.2)	70	(2.5)	
PCI LMCA	ne	377	(94.5)	2390	(97.5)	2767	(97.1)	0.002
	da	22	(5.5)	62	(2.5)	84	(2.9)	
PCI pLAD	ne	306	(76.7)	1887	(77.1)	2193	(77.0)	0.898
	da	93	(23.3)	562	(22.9)	655	(23.0)	
Stenoza LMCA	ne	355	(89.2)	2314	(93.7)	2669	(93.1)	0.002
	da	43	(10.8)	156	(6.3)	199	(6.9)	
Stenoza pLAD	ne	278	(69.5)	1772	(71.8)	2050	(71.5)	0.340
	da	122	(30.5)	696	(28.2)	818	(28.5)	

TIMI – The Thrombolysis In Myocardial Infarction; POBA – *plain old balloon angioplasty*; koronarna intervencija gdje se koristi samo dilatacija balonom; LMCA – *eng. left main coronary artery*; pLAD – *eng. proximal left anterior descending artery*

Iz navedenih rezultata povezanih s perkutanom koronarnom intervencijom može se vidjeti sljedeće:

- Skupina koja je ranije liječena statinom rjeđe se prezentirala s TIMI 0 protokom u arteriji odgovornoj za infarkt miokarda ($p < 0.001$), a češće višim TIMI stupnjem.
- Kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom ugrađen je značajno manji broj stentova ($p = 0.004$) te je na manjem broju koronarnih arterija učinjena intervencija ($p = 0.019$).
- Perkutana angioplastika bez ugradnje stenta češće je učinjena kod bolesnika ranije liječenih statinom ($p = 0.033$).
- Stenoza debla lijeve koronarne arterije češće je opisana kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom ($p = 0.002$).
- Perkutana intervencija na deblu lijeve koronarne arterije češće je učinjena kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom (oba $p = 0.002$).
- Većina procedura (2544 procedure; 87.5%) učinjena je koristeći transradijalni pristup, neovisno o prethodnoj terapiji statinom [sa statinom: 349 (85.3%); bez statina: 2195 (87.8%); $p = 0.171$].

Tablica 13. Tehničke karakteristike perkutane koronarne intervencije.

	<i>Statin prije infarkta miokarda</i>					<i>Bez statina prije infarkta miokarda</i>					T- test/Mann- whitney U
	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	
SYNTAX (n)	19.51	8.38	20.00	14.00	25.00	19.75	8.12	20.50	14.00	25.00	0.594
Trajanje procedure (vrijeme zračenja/min)	317.65	741.89	12.29	7.02	30.54	227.08	555.20	11.21	7.01	25.26	0.019
Doza zračenja (mGy/min/m ²)	8119.71	14709.92	4267.0	2578.0	8054.0	7663.87	13781.05	4543.0	2497.0	7596.5	0.540
Utrošeni kontrast (mL)	159.96	87.19	140.00	100.00	198.00	157.86	80.34	140.00	104.00	193.00	0.650

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test.

Nisu pronađene statistički značajne razlike između dviju skupina bolesnika za navedene parametre, osim vremena zračenja koje je duže u skupini na statinu ($p=0.019$). SYNTAX zbroj nije statistički značajno manji u skupini na statinu (0.054).

5.1.6. Statini nakon hospitalizacije

U Tablici 14 prikazani su podaci o vrsti, dozi i jačini statina kojim su bolesnici liječeni nakon hospitalizacije zbog infarkta miokarda.

Tablica 14. Terapija statinima nakon hospitalizacije.

		<i>Statin prije infarkta miokarda</i>		Ukupno	Hi-kvadrat P /exact P
		da	ne		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Statin nakon hospitalizacije	ne	58 (14.1)	356 (14.1)	414 (14.1)	0.999
	da	354 (85.9)	2168 (85.9)	2522 (85.9)	
Vrsta statina	Atorvastatin	288 (81.4)	1842 (84.9)	2130 (84.4)	N/A
	Rosuvastatin	61 (17.2)	323 (14.9)	384 (15.2)	
	Simvastatin	2 (0.6)		2 (0.1)	
	Fluvastatin	3 (0.8)	4 (.2)	7 (0.3)	
Doza statina kod otpusta	5		1 (0.0)	1 (0.0)	N/A
	10	9 (2.5)	12 (0.6)	21 (0.8)	
	20	21 (5.9)	108 (5.0)	129 (5.1)	
	30		2 (0.1)	2 (0.1)	
	40	101 (28.6)	477 (22.0)	578 (22.9)	
	60	1 (0.3)	1 (0.0)	2 (.1)	
	80	221 (62.6)	1567 (72.3)	1788 (70.9)	
Potentnost statina	srednja	18 (5.1)	61 (2.8)	79 (3.1)	0.031
	visoka	334 (94.9)	2104 (97.2)	2438 (96.9)	
Ezetimib	ne	407 (99.3)	2516 (99.7)	2923 (99.6)	0.190
	da	3 (0.7)	8 (0.3)	11 (.4)	

Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija te medijan i interkvartilno raspršenje zbog varijabli koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele i imaju nehomogene varijance. U slučaju kategorijskih varijabli, značajnost je računata na temelju hi-kvadrat testa, odnosno Fisher's exact test za dihotomne varijable (tablice 2x2). Kod kontinuiranih varijabli, provjerena je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom i homogenost varijanci između dviju ispitivanih skupina (Levenovim testom homogenosti varijanci) te je u slučaju nehomogenosti varijanci korišten neparametrijski test (Mann-Whitney U), dok je za homogene varijance (gdje je odstupanje od normalne raspodjele jednako u objema skupinama) korišten parametrijski T-test. N/A *eng. not applicable*, podatak je neprimjenjiv.

Nakon hospitalizacije, statistički značajno većem broju bolesnika koji prije infarkta miokarda nisu bili liječeni statinom uveden je visokopotentni statin iako su apsolutne vrijednosti korištenja visokopotentnih statina u objema skupinama vrlo visoke (>94%).

5.2. ISHODI

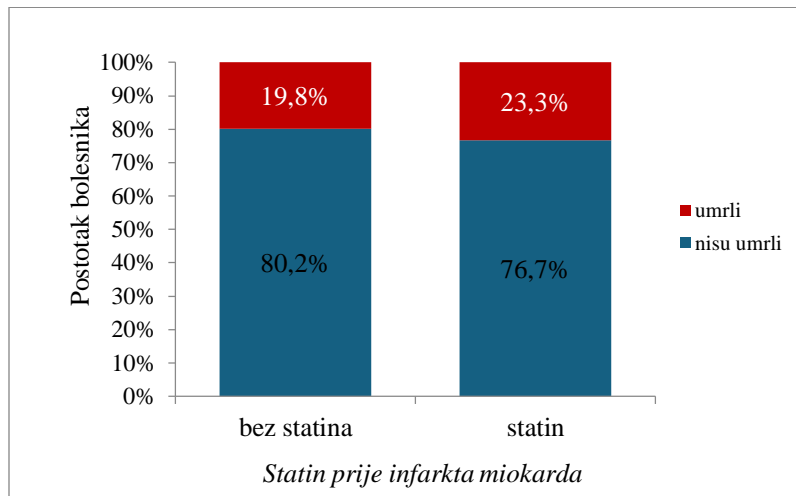
Smrtnost je određena kao glavni ishod praćenja, a za potrebe analize podijeljena je prema vremenu nastupa (ukupna/dugoročna i kratkoročna) i uzroku (opća, kardiovaskularna). Rezultati su pokazani na dva načina – smrtnost *na kraju perioda praćenja* (neovisno o trenutku nastupa smrti tijekom perioda praćenja) i smrtnost u određenom *vremenskom trenutku* tijekom perioda praćenja (*krivulje preživljenja*).

5.2.1. Opća smrtnost

Inicijalno je promatrana smrtnost između skupina neovisno o uzroku ili vremenu smrti (*opća dugoročna smrtnost*), a ovisno o prethodnom liječenju statinima. Potom je analizirana smrtnost bilo kojeg uzroka, a koja je nastupila unutar 30 dana od dana infarkta miokarda (*opća kratkoročna smrtnost*).

5.2.1.1. Opća dugoročna smrtnost

Na Slici 1 i Tablici 15 prikazani su podaci o broju umrlih na kraju perioda praćenja.



Slika 1. Postotak umrlih bolesnika neovisno o uzroku i vremenu smrti.

Fisher's exact test nije pokazao statistički značajnu razliku među skupinama ($p=0.109$).

Tablica 15. Podaci o općoj dugoročnoj smrtnosti bolesnika.

	Broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	2568	508	2060	80.2%
Statin prije IM	420	98	322	76.7%
Ukupno	2988	606	2382	79.7%

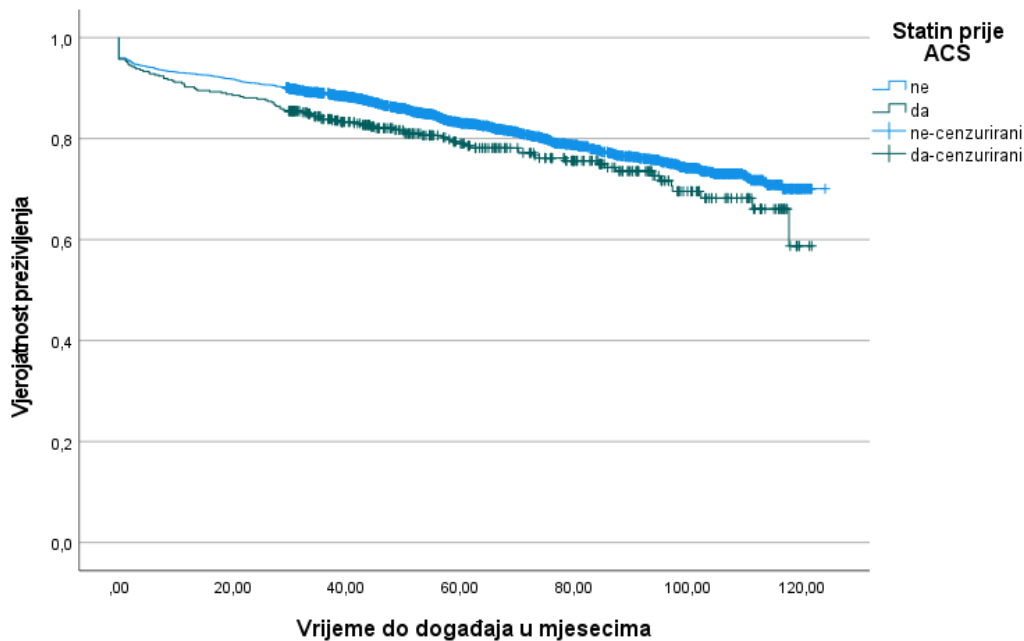
Tablica 16. Medijan vremena praćenja bolesnika (*mjeseci*).

	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max
Statin prije IM	59.23	33.00	54.28	34.93	87.06	0.00	121.77
Bez statina prije IM	64.69	31.71	62.60	42.13	91.35	0.00	124.13
Ukupno praćenje	63.92	31.95	61.67	40.88	90.57	0.00	124.13

U skupini koja je ranije liječena statinom na kraju perioda praćenja umrlo je 98 bolesnika (23.3%), a u skupini koja ranije nije liječena statinom umrlo je 508 bolesnika (19.8%). Medijan praćenja bolesnika bio je 61.67 mjeseci (54,28 mjeseci za skupinu na statinu i 62.60 mjeseci za skupinu bez statina; $p < 0.01$).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnosti između skupina na kraju perioda praćenja ($p = 0.109$).

Vjerojatnost preživljenja izračunata je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina). Vrijeme je definirano kao vrijeme do događaja, odnosno do kraja perioda praćenja za preživjele (cenzurirani slučajevi).



Slika 2. Krivulja općeg dugoročnog preživljenja s obzirom na skupinu.

Kako je manje od 50% bolesnika doživjelo smrtni ishod, nije bilo moguće izračunati medijan preživljenja iz krivulja preživljenja. Stoga je za izračun medijana korištena deskriptivna statistika. Medijan preživljenja za necenzurirane slučajeve iznosi 30 mjeseci u skupini ranije liječenoj statinima, a 34 mjeseca u neliječenoj statinima. Log Rank test pokazuje kako je vjerojatnost preživljenja kroz period praćenja veća u skupini koja nije uzimala statin prije ACS ($\chi^2=4.697$, $df=1$, $p=0.030$).

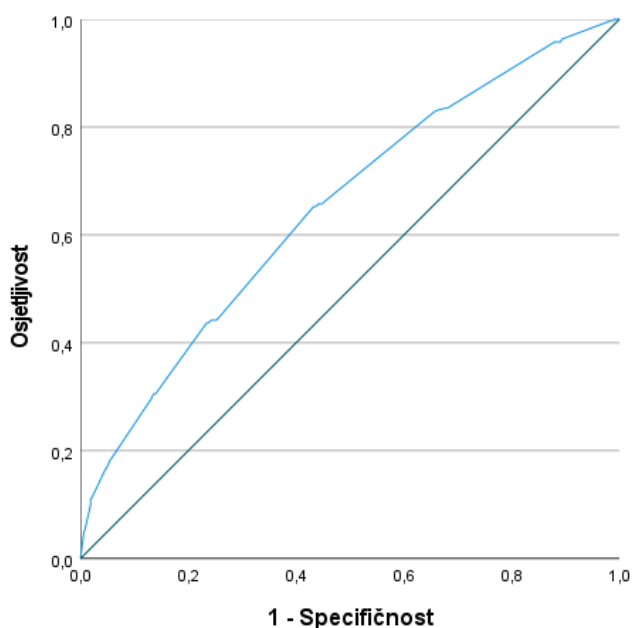
Učinjena je Coxova regresija kako bi se provjerio neovisni prognostički učinak ostalih varijabli na ukupno preživljenje. Cox regresija učinjena je na ukupnom uzorku kako bi se dodatno provjerio samostalni doprinos ranije terapije statinom, a u kontekstu ostalih potencijalnih prediktora. Model se pokazao statistički značajnim ($-2\text{Log Likelihood } 3133.625$, $\chi^2=438.812$, $df=31$, $p<0.001$).

Tablica 17. Vrijednosti hazard ratio (HR) uz 95% interval pouzdanosti (CI) neovisnih prediktora opće dugoročne smrtnosti.

	HR	95.0% CI	P
Dob u vrijeme infarkta (<i>godine</i>)	1.060	1.042 – 1.077	0.000
Tip infarkta (<i>okluzivno</i>)	0.744	0.573 – 0.965	0.026
VT prije/tijekom procedure	2.480	1.276 – 4.822	0.007
VF prije/tijekom procedure	1.044	0.615 – 1.770	0.874
BMI (<i>kg/m²</i>)	0.975	0.944 – 1.007	0.120
Hemoglobin (<i>g/L</i>)	0.989	0.982 – 0.997	0.004
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	0.972	0.957 – 0.987	0.000
Asistolija prije/tijekom procedure	5.610	1.775 – 17.728	0.003
Kardiogeni šok	2.151	1.089 – 4.247	0.027
Raniji CABG	0.118	0.015 – 1.910	0.140
Raniji PCI	1.258	0.692 – 2.286	0.451
Raniji CVI	1.360	0.845 – 2.190	0.205
Periferna arterijska bolest	1.835	1.227 – 2.745	0.003
Stenoza karotidne arterije	1.200	0.758 – 1.900	0.436
ASK prije IM	1.113	0.798 – 1.553	0.529
ACEi/ARB prije IM	1.035	0.780 – 1.373	0.811
BB prije IM	1.237	0.913 – 1.677	0.170
Statin prije IM	0.792	0.530 – 1.184	0.256
Arterijska hipertenzija	0.994	0.675 – 1.464	0.977
Hiperlipidemija	0.909	0.689 – 1.198	0.497
Šećerna bolest	1.502	1.132 – 1.992	0.005
Pušenje			0.061
Pušenje (<i>pušači</i>)	1.488	1.070 – 2.069	0.018
Pušenje (<i>bivši pušači</i>)	1.174	0.736 – 1.873	0.500
LDL tijekom hospitalizacije	0.914	0.804 – 1.039	0.168
Procijenjena glomerularna filtracija	0.996	0.989 – 1.002	0.190
Mitralna regurgitacija			0.179
Mitralna regurgitacija blagog stupnja	1.136	0.806 – 1.601	0.467
Mitralna regurgitacija umjerenog stupnja	1.402	0.965 – 2.037	0.076
Killip status III kod prijema	1.849	1.090 – 3.136	0.023
Killip status IV kod prijema	2.319	1.115 – 1.883	0.028

Statistički značajni kovarijanti za koje je utvrđeno da utječu na vjerojatnost ishoda u praćenom periodu su: dob u vrijeme infarkta miokarda (HR=1.060, 95%CI: 1.042 – 1.077, $p<0.001$), tip infarkta – okluzivni (HR=0.744, 95%CI: 0.573 – 0.965, $p=0.026$), ventrikulska tahikardija prije/tijekom procedure (HR=2.480, 95%CI: 1.276 – 4.822, $p=0.007$), razina hemoglobina kod dolaska u bolnicu (HR=0.989, 95%CI: 0.982 – 0.997, $p=0.004$), ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (HR=0.972, 95%CI: 0.957 – 0.987, $p<0.001$), asistolija prije i tijekom procedure (HR=5.610, 95%CI: 1.775 – 17.728, $p=0.003$), kardiogeni šok (HR=2.151, 95%CI: 1.089 – 4.247, $p=0.027$), periferna arterijska bolest (HR=1.835, 95%CI: 1.227 – 2.745, $p=0.003$), šećerna bolest (HR=1.502, 95%CI: 1.132 – 1.992, $p=0.005$), aktivno pušenje (HR=1.488, 95%CI: 1.070 – 2.069, $p=0.018$) i Killip status kod prijema (obje kategorije $p<0.05$).

Za kontinuirane varijable koje su se pokazale kao neovisni prediktori preživljenja (vrijednost hemoglobina i ejekcijska frakcija lijeve klijetke) učinjena je ROC krivulja (*eng. receiver operating characteristic, ROC*):



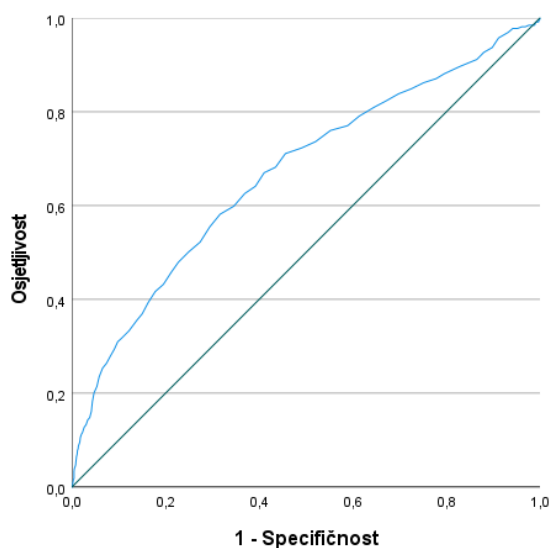
Slika 3. Dijagnostička točnost (odnos specifičnosti i osjetljivosti) ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (EFLV) u detekciji smrtnog ishoda prikazana kroz ROC krivulju.

Tablica 18. Vrijednost razdvajanja, osjetljivost, specifičnost i AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti za ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula.

	Vrijednost					
	razdvajanja	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	95% CI	P
	(%)					
EFLV	50.50	65.3%	56.7%	0.651	0.620–0.681	< 0.001

AUC – eng. area under the curve

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) je 26% (26% osoba s EFLV <50.50% ima smrtni ishod). Negativna prediktivna vrijednost (NPV) je 88% (88% osoba s EFLV >50.50 nisu umrle tijekom praćenja).



Slika 4. Dijagnostička točnost (odnos specifičnosti i osjetljivosti) hemoglobina kod prijema u detekciji smrtnog ishoda, prikazana kroz ROC krivulju.

Tablica 19. Vrijednost razdvajanja, osjetljivost, specifičnost te AUC s pripadajućim intervalom pouzdanosti za vrijednost hemoglobina.

	Vrijednost		AUC	95% CI	P	
	razdvajanja (g/L)	Osjetljivost				Specifičnost
Hemoglobin	140.50	64.1%	60.8%	0.668	0.642-0.694	< 0.001

AUC – eng. area under the curve

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) je 30% (30% osoba s hemoglobinom manjim od 140.50 ima smrtni ishod).

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) je 87% (87% osoba s vrijednošću >140.50 hemoglobina nisu umrle u praćenju).

Učinjena je analiza kako bi se utvrdilo postoji li značajni utjecaj pojedine vrste statina ili potentnosti statina korištenog prije infarkta miokarda na opću dugoročnu smrtnost. Rezultati su prikazani u Tablici 20 i 21.

Tablica 20. Udio umrlih ovisno o vrsti statina korištenog prije infarkta miokarda.

		Smrtni ishod		Ukupno
		Ne	Da	
Vrsta statina prije infarkta miokarda	Atorvastatin	78.7%	21.3%	100.0%
	Rosuvastatin	79.1%	20.9%	100.0%
	Simvastatin	66.7%	33.3%	100.0%
	Fluvastatin	80.0%	20.0%	100.0%
Ukupno		77.5%	22.5%	100.0%

Nema statistički značajne razlike u udjelu umrlih ovisno o vrsti ranije korištenog statina (p=0.363).

Tablica 21. Udio umrlih bolesnika ovisno o *potentnosti* korištenog statina.

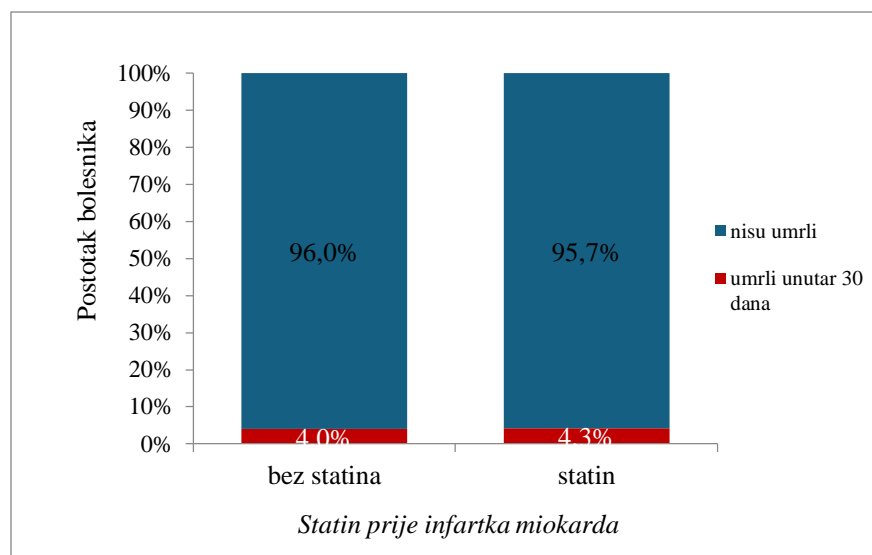
		Smrt		Ukupno
		Ne	Da	
Potentnost statina	Niska	66.7%	33.3%	100.0%
	Umjerena	76.4%	23.6%	100.0%
	Visoka	79.6%	20.4%	100.0%
Ukupno		77.7%	22.3%	1000%

Nema statistički značajne razlike u udjelu umrlih ovisno o potentnosti ranije korištenog statina ($p=0.709$).

5.2.1.2. Opća kratkoročna smrtnost (unutar 30 dana)

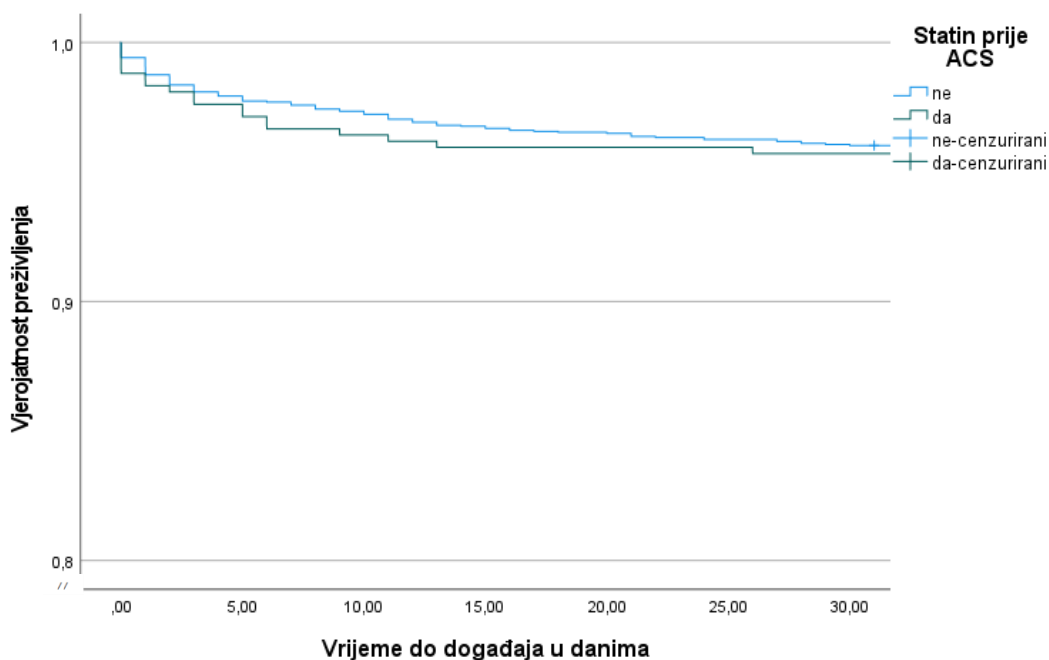
Unutar prvih 30 dana od infarkta miokarda umro je ukupno 121 bolesnik (19.9% od svih umrlih tijekom cijelog perioda praćenja).

Analizirana je smrtnost unutar 30 dana naspram preživjelih (preživjeli do kraja ukupnog perioda praćenja ili umrli nakon 30 dana).



Slika 5. Udio bolesnika umrlih u roku od 30 dana nakon infarkta miokarda.

Fisher's exact test nije pokazao statistički značajnu razliku među skupinama ($p=0.789$).



Slika 6. Krivulja preživljenja unutar 30 dana nakon infarkta miokarda.

Tablica 22. Podaci o općoj kratkoročnoj smrtnosti bolesnika.

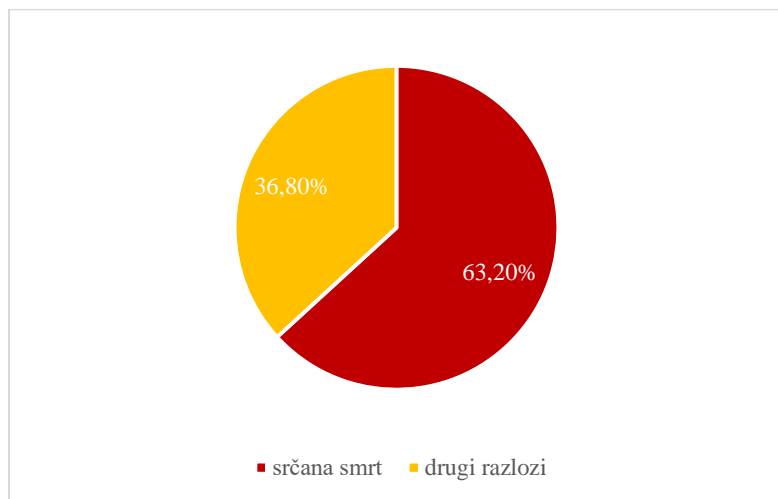
	Broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	2568	103	2465	96.0%
Statin prije IM	420	18	402	95.7%
Ukupno	2988	121	2867	96.0%

Unutar 30 dana u skupini liječenoj statinom umrlo je 18 bolesnika (4.3% umrlih na statinu unutar 30 dana), dok su u skupini bez statina umrli 103 bolesnika (4% umrlih bez prethodnog statina u 30 dana). Medijan preživljenja bolesnika u objema skupinama je bio 4 dana.

Log Rank test pokazuje kako nema statistički značajne razlike u kratkoročnom preživljenju ovisno o liječenju statinima prije infarkta miokarda ($\chi^2=0.100$, $df=1$, $p=0.752$).

5.2.2. Kardiovaskularna smrtnost

Od ukupno 606 umrlih bolesnika u cijeloj promatranoj skupini, 383 (63.2%) umrlo je od kardiovaskularnih uzroka (kardiovaskularna smrt).



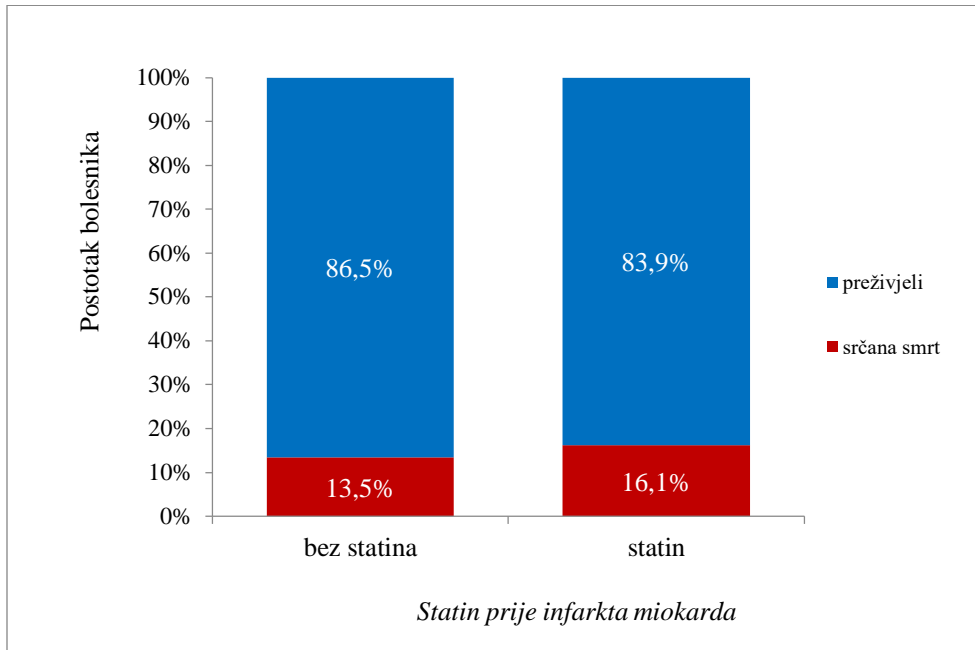
Slika 7. Udio umrlih bolesnika od kardiovaskularnih i ostalih uzroka tijekom perioda praćenja.

Među umrlim bolesnicima koji su prije infarkta miokarda liječeni statinom, 62 bolesnika (63,2%) umrlo je od kardiovaskularne smrti. Među umrlim bolesnicima koji prije infarkta miokarda nisu liječeni statinom, 321 bolesnik je umro od kardiovaskularne smrti (63.1%).

Među bolesnicima koji su umrli od kardiovaskularne smrti (383 bolesnika), 62 bolesnika (16.18%) su prije infarkta miokarda bili liječeni statinom, dok 321 bolesnik nije bio liječen statinom (83.8%). Među bolesnicima koji su umrli od drugih uzroka (nekardiovaskularni uzroci smrti; 224 bolesnika), 36 bolesnika je ranije bilo liječeno statinom (16.07%).

5.2.2.1. Kardiovaskularna dugoročna smrtnost (neovisna o vremenu)

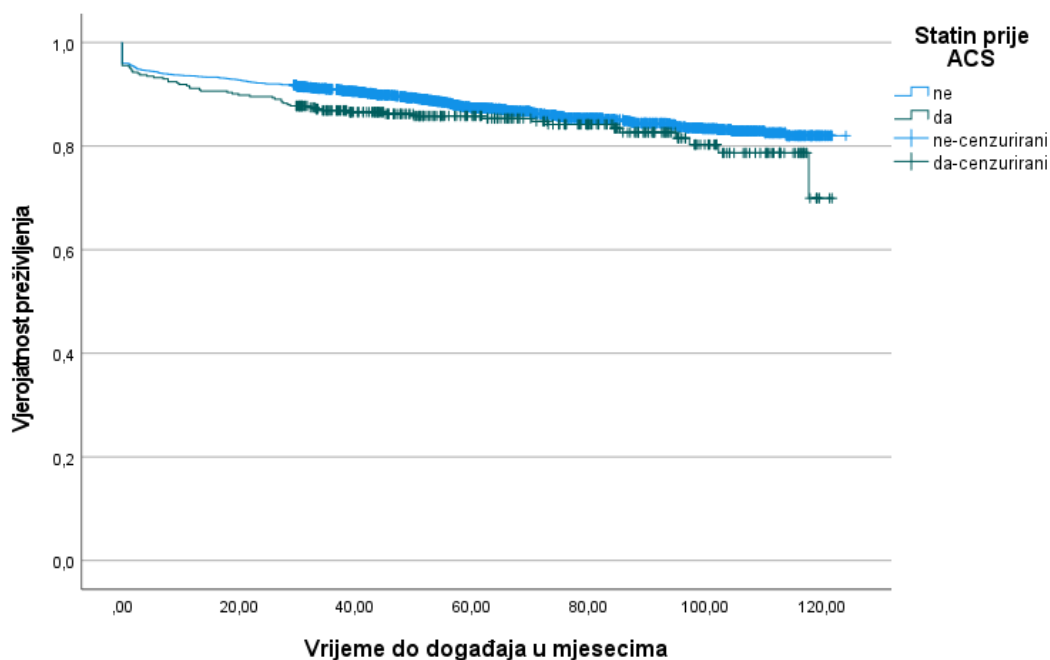
Učinjena je analiza razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti tijekom cijelog perioda praćenja (dugoročna smrtnost) među bolesnicima koji su prije infarkta miokarda liječeni statinom i onih koji nisu.



Slika 3. Postotak bolesnika umrlih od kardiovaskularne (srčane) smrti, neovisno o vremenu smrti.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u dugoročnoj kardiovaskularnoj smrtnosti između skupina (Fisher's exact $p=0.176$).

Vjerojatnost preživljenja izračunata je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina). Vrijeme je definirano kao vrijeme do događaja, a preživjeli su cenzurirani slučajevi.



Slika 4. Krivulja dugoročnog kardiovaskularnog preživljenja.

Medijan kardiovaskularnog preživljenja iznosio je 10.4 mjeseci u skupini prethodno liječenoj statinima, a 16.6 mjeseci u skupini bez prethodne terapije statina. Broj umrlih bolesnika od kardiovaskularne smrti u skupini liječenoj statinom iznosio je 62 (16.1%), dok je broj umrlih od kardiovaskularnih uzroka u skupini bolesnika bez prethodne terapije statinima iznosio 322 (13.5%).

Log Rank test pokazuje kako nema statistički značajne razlike u vjerojatnosti preživljenja kroz period praćenja ovisno o terapiji statinima prije infarkta miokarda ($\chi^2=2.859$, $df=1$, $p=0.091$).

Tablica 23. Podaci o dugoročnoj kardiovaskularnoj smrtnosti bolesnika.

	Ukupni broj bolesnika	Broj umrlih od KV smrti	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	2380	321	2059	86.5%
Statin prije IM	384	62	322	83.9%
Ukupno	2764	383	2381	86.1%

Učinjena je Coxova regresija kako bi se provjerio neovisni prognostički učinak ostalih varijabli na kardiovaskularnu smrtnost. Cox regresija napravljena je na ukupnom uzorku (preživjeli i umrli od kardiovaskularnih uzroka) da bi se dodatno provjerio samostalni doprinos terapije statinom u kontekstu ostalih potencijalnih prediktora.

Model se pokazao statistički značajnim (-2Log Likelihood 1773.363, $\chi^2=406.239$, df=31, p<0.001).

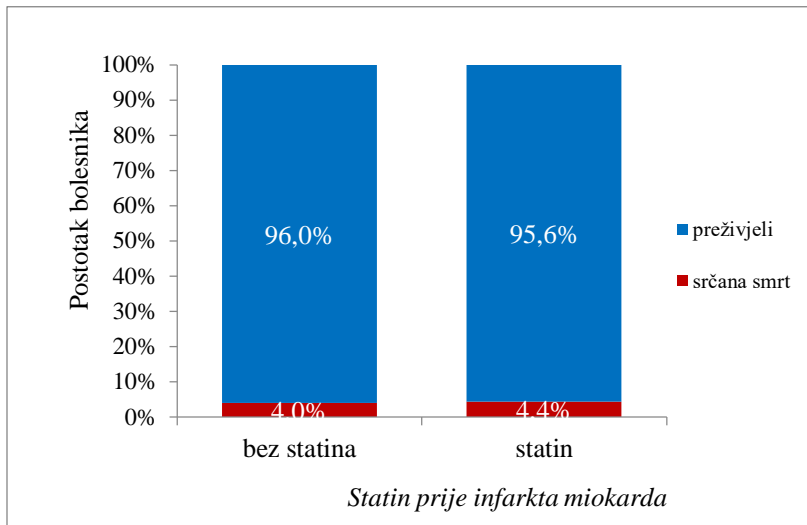
Tablica 24. Vrijednosti hazard ratio (HR) uz 95% interval pouzdanosti (CI) neovisnih prediktora dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta.

	HR	95% CI	P
Dob u vrijeme infarkta miokarda (<i>godine</i>)	1.068	1.045 – 1.093	<0.001
tip infarkta (<i>okluzivno</i>)	0.743	0.530 – 1.041	0.084
VT prije/tijekom procedure	2.988	1.326 – 6.733	0.008
VF prije/tijekom procedure	1.368	0.719 – 2.601	0.339
BMI (<i>kg/m²</i>)	0.967	0.928 – 1.008	0.113
Hemoglobin (g/L)	0.986	0.976 – 0.995	0.004
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	0.955	0.937 – 0.975	<0.001
Asistolija prije/tijekom procedure	5.760	1.389 – 23.890	0.016
Kardiogeni šok	1.558	0.634 – 3.827	0.334
Raniji CABG	0.950	0.001 – 4.968	0.950
Raniji PCI	1.777	0.872 – 3.623	0.114
Raniji CVI	1.786	0.995 – 3.206	0.052
Periferna arterijska bolest	1.608	0.903 – 2.863	0.107
Stenoza karotide	1.094	0.583 – 2.053	0.780
ASK prije IM	0.935	0.596 – 1.467	0.771
ACEi/ARB prije IM	0.806	0.561 – 1.158	0.243
BB prije IM	1.238	0.826 – 1.855	0.302
Statin prije IM	0.845	0.501 – 1.425	0.527
Arterijska hipertenzija	1.606	0.898 – 2.872	0.110
Hiperlipidemija	0.859	0.588 – 1.254	0.431
Šećerna bolest	1.653	1.149 – 2.377	0.007
Pušenje			0.087
Pušenje (<i>pušači</i>)	1.600	1.025 – 2.497	0.038
Pušenje (<i>bivši pušači</i>)	1.470	0.816 – 2.647	0.200

LDL tijekom hospitalizacije	0.931	0.785 – 1.105	0.415
Procijenjena glomerularna filtracija	0.996	0.987 – 1.0025	0.378
Mitralna regurgitacija			0.374
Mitralna regurgitacija blagog stupnja	1.151	0.712 – 1.850	0.566
Mitralna regurgitacija umjerenog stupnja	1.414	0.849 – 2.354	0.183
Killip status III kod prijema	1.875	0.786 – 3.156	0.200
Killip status IV kod prijema	0.352	0.101 – 1.226	0.101

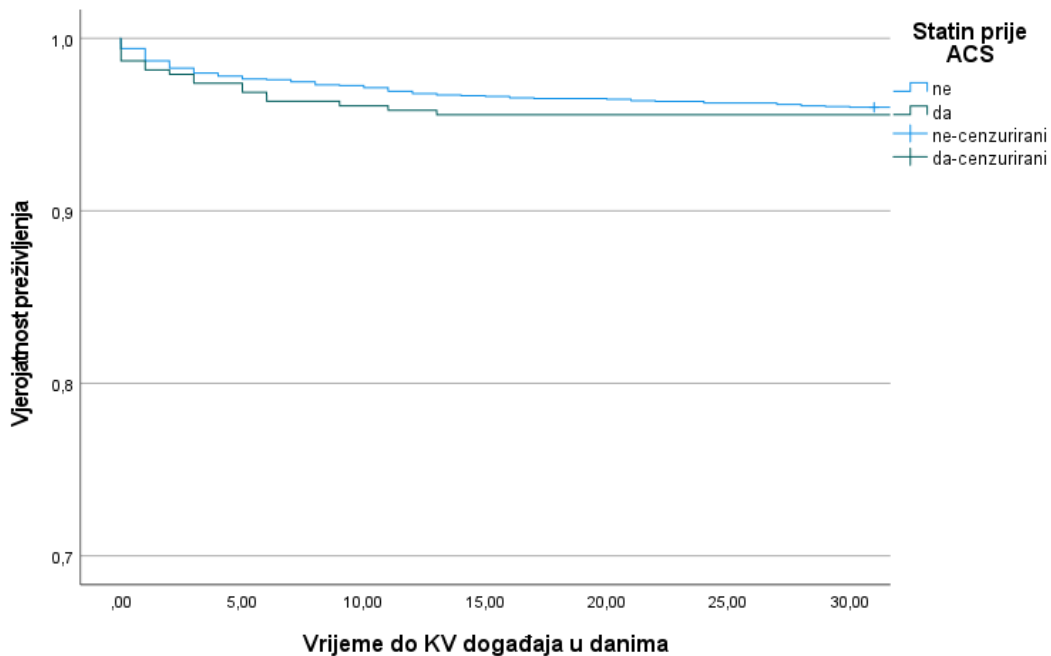
Statistički značajni kovarijanti za koje je utvrđeno da utječu na vjerojatnost ishoda u praćenom periodu su: dob do infarkta miokarda (HR=1.068, 95%CI: 1.045 – 1.093, p<0.001), ventrikulska tahikardija prije/tijekom procedure (HR=2.988, 95%CI: 1.326 – 6.8733, p=0.008), razina hemoglobina kod dolaska u bolnicu (HR=0.986, 95%CI: 0.976 – 0.995, p=0.004), ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (HR=0.955, 95%CI: 0.937 – 0.975, p<0.001), asistolija prije i tijekom procedure (HR=5.760, 95%CI: 1.389 – 23.890, p=0.016), šećerna bolest (HR=1.549, 95%CI: 1.149 – 2.337, p=0.007) i pušenje (HR=1.600 95%CI: 1.025 – 2.497, p=0.038).

5.2.2.2. Kardiovaskularna kratkoročna smrtnost (unutar 30 dana)



Slika 5. Postotak bolesnika umrlih od kardiovaskularne smrti unutar 30 dana od infarkta miokarda.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kardiovaskularnoj smrtnosti unutar 30 dana između skupina (Fisher's exact $p=0.678$).



Slika 6. Krivulja kardiovaskularnog preživljenja unutar 30 dana od infarkta miokarda.

Log Rank test pokazuje kako nema statistički značajne razlike u kardiovaskularnom preživljenju unutar 30 dana ovisno o prethodnoj terapiji statinima ($\chi^2=0.174$, $df=1$, $p=0.677$). Medijan preživljenja bolesnika bez prethodne terapije statinima iznosi 3 dana, kao i za bolesnike prethodno liječene statinima.

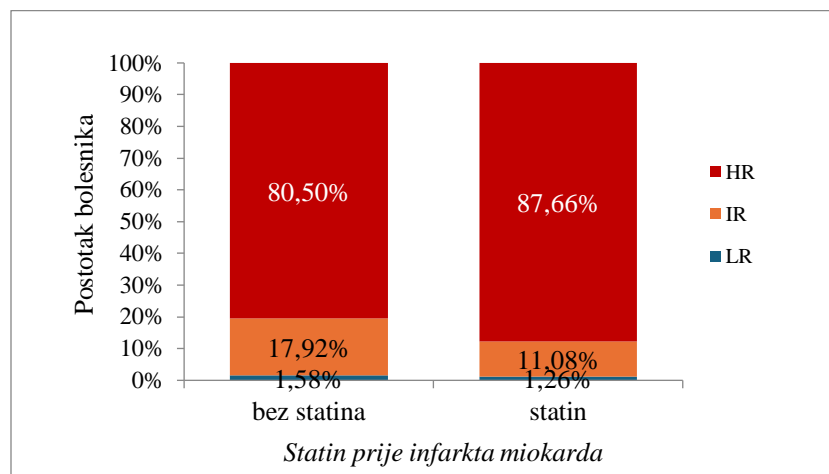
Tablica 26. Podaci o kardiovaskularnoj smrtnosti bolesnika unutar 30 dana nakon infarkta miokarda.

	Broj bolesnika	Broj umrlih od KV smrti	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	2380	96	2284	96.0%
Statin prije IM	384	17	367	95.6%
Ukupno	2764	113	2651	95.9%

5.2.3. Ishodi bolesnika s obzirom na rizik nastanka kardiovaskularnog događaja

Bolesnici su razdvojeni u skupine ovisno o riziku utvrđenom za nastup kardiovaskularnog događaja. Kategorizacija je obavljena prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti iz 2021. godine.⁶ Inicijalna kategorizacija provedena je s obzirom na dokazanost kardiovaskularne bolesti i/ili komorbiditeta koji bolesnike svrstavaju u skupinu visokog rizika. Preostali bolesnici kategorizirani su koristeći SCORE2 i SCORE2-OP tablice. Na navedeni način bolesnicima je određen 10-godišnji rizik za nastup fatalnog i nefatalnog kardiovaskularnog događaja. Korištene su SCORE2 i SCORE-OP tablice za zemlje visokog rizika, među koje spada i Hrvatska. Bolesnici su podijeljeni u tri skupines obzirom na navedeni rizik: niskorizični (<5%), umjereno rizični (5–10%) te visokorizični (>10%).

Zbog vrlo malog broja bolesnika niskog rizika (ukupno 42 bolesnika) formirane su dvije skupine: *bolesnici visokog rizika* (2230 bolesnika, 81.5%) i *bolesnici niskog/umjerenog rizika*, tj. *nevisokorizični bolesnici* (505 bolesnika, 18.5%). Među promatranim bolesnicima (2735 bolesnika), njih 397 (14.51%) je ranije bilo liječeno statinom.



Slika 13. Postotak bolesnika prema klasifikaciji rizika za 10-godišnji fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaj, s obzirom na skupinu (**HR** – high risk (>10%), *visoki rizik*; **IR** – intermediate risk (5–10%), *umjereni rizik*, **LR** – low risk (<5%), *niski rizik*)

Među bolesnicima ranije liječenima statinom 348 bolesnika (86.66%) bilo je visokorizično dok je srednje i niskorizično bilo 49 (11.08%), odnosno 5 (1.26%). Među bolesnicima koji ranije nisu bili liječeni statinom bilo je 1882 (80.50%) visokorizičnih, 419 (17.92%) umjereno rizičnih te 37 (1.58%) niskorizičnih bolesnika. Hi-kvadrat test utvrdio je statistički značajno veći udio bolesnika visokog rizika u skupini prethodno liječenoj statinom ($\chi^2=11.739$, $df=2$, $p=0.003$). Nakon kategorizacije u dvije skupine (visokorizični vs. nevisokorizični) razlika je bila još izraženija ($p<0.001$).

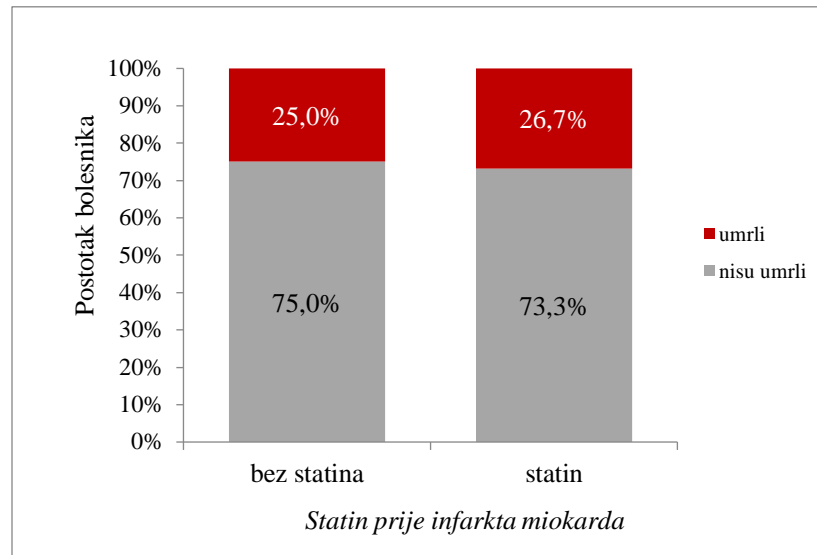
Tablica 26. Broj i postotak bolesnika klasificiranih u visokorizične i nevisokorizične za fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaj unutar 10 godina.

		n (%)
<i>Rizik za KV događaj unutar 10 godina</i>	Niski i umjereni rizik	505 (18.5)
	Visoki rizik	2230 (81.5)
Ukupno		2735 (100.0)

Posebno je analizirana opća i kardiovaskularna smrtnost u skupini visokorizičnih i nevisokorizičnih bolesnika, ovisno o tome jesu li prije infarkta bili liječeni statinom. Analizirana je samo smrtnost neovisna o vremenu (dugoročna smrtnost).

5.2.3.1. Ispitanici s visokim rizikom za kardiovaskularni događaj

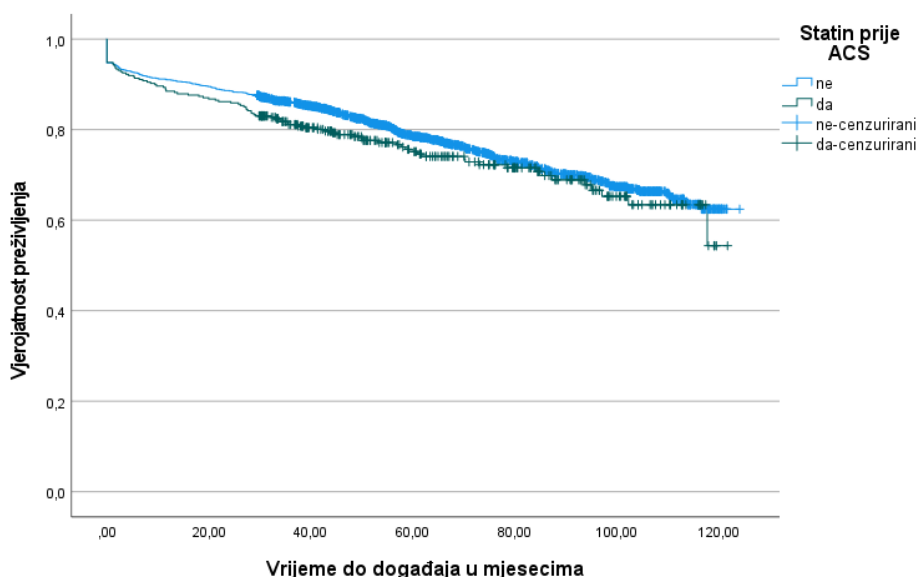
5.2.3.1.1. Opća smrtnost bolesnika s visokim rizikom



Slika 14. Omjer umrlih visokorizičnih bolesnika neovisno o uzroku (opća smrtnost).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u općoj smrtnosti između skupina visokorizičnih bolesnika, a ovisno o prethodnoj terapiji statinima (Fisher's exact $p=0.502$).

Vjerojatnost preživljenja izračunata je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina). Vrijeme je definirano kao vrijeme do događaja, odnosno do kraja perioda praćenja (cenzurirani slučajevi).



Slika 15. Krivulja općeg preživljenja visokorizičnih bolesnika.

Broj umrlih bolesnika u skupini prethodno liječenoj statinima iznosio je 93 (26.7%), dok je broj umrlih u skupini bolesnika bez statina iznosio 470 (25%). Log Rank test pokazuje kako nema značajne razlike u vjerojatnosti preživljenja visokorizičnih bolesnika kroz period praćenja s obzirom na terapiju statinima prije infarkta miokarda ($\chi^2=1.767$, $df=1$, $p=0.184$).

Medijan preživljenja za necenzurirane slučajeve iznosio je 21 mjesec u skupini prethodno liječenoj statinima, a 30 mjeseci u skupini bez prethodne terapije statinima.

Tablica 27. Podaci o općoj smrtnosti visokorizičnih bolesnika.

	Ukupan broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	1882	470	1412	75.0%
Statin prije IM	348	93	255	73.3%
Ukupno	2230	563	1667	74.8%

Učinjena je Coxova regresija kako bi se provjerio neovisni prognostički učinak ostalih varijabli na opću smrtnost kod visokorizičnih bolesnika. Cox regresija napravljena je na uzorku ranije procijenjenih visokorizičnih bolesnika kako bi se dodatno provjerio samostalni doprinos terapije statinom u kontekstu ostalih potencijalnih prediktora.

Model se pokazao statistički značajnim (-2Log Likelihood 2820.806, $\chi^2=327.414$, $df=31$, $p<0.001$). U kategorijalnim varijablama prva kategorija uzeta je kao referentna za usporedbu te se značajni prediktori interpretiraju u smislu veće vjerojatnosti smrtnog ishoda.

Tablica 27. Vrijednosti hazard ratio (HR) uz 95% interval pouzdanosti (CI) neovisnih prediktora mortaliteta.

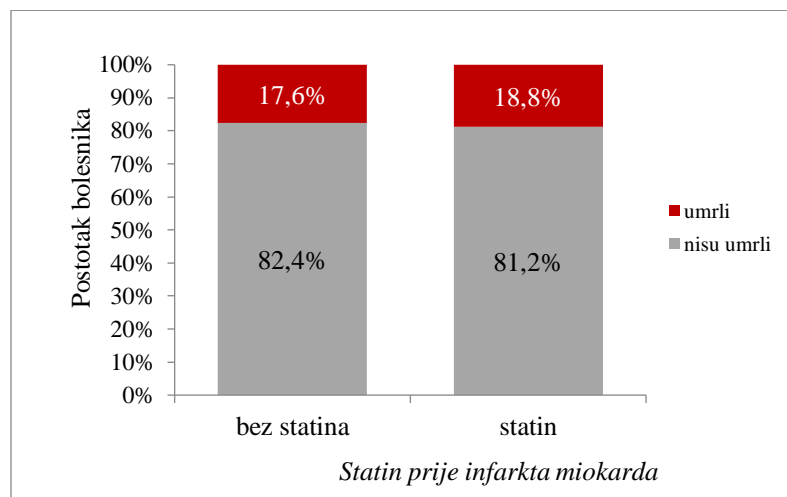
	HR	95.0% CI	P
Dob u vrijeme infarkta miokarda (<i>godine</i>)	1.058	1.038 – 1.078	0.000
Tip infarkta (<i>okluzivno</i>)	0.743	0.567 – 0.974	0.031
VT prije/tijekom procedure	2.559	1.231 – 5.319	0.012
VF prije/tijekom procedure	0.925	0.521 – 1.644	0.791
BMI (<i>kg/m²</i>)	0.977	0.945 – 1.009	0.162
Hemoglobin (<i>g/L</i>)	20.989	0.981 – 0.997	0.005
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	0.975	0.959 – 0.990	0.002
Asistolija prije/tijekom procedure	7.028	2.073 – 23.825	0.002
Kardiogeni šok	2.461	1.241 – 4.883	0.010
Raniji CABG	0.121	0.016 – 1.936	0.143
Raniji PCI	1.240	0.678 – 2.270	0.485
Raniji CVI	1.354	0.839 – 2.185	0.215
Periferna arterijska bolest	1.826	1.215 – 2.744	0.004
Stenoza karotide	1.229	0.776 – 1.948	0.379
ASK prije IM	1.103	0.783 – 1.552	0.576
ACEi/ARB prije IM	1.026	0.767 – 1.372	0.864
BB prije IM	1.186	0.868 – 1.621	0.283
Statin prije IM	0.761	0.503 – 1.152	0.197
Arterijska hipertenzija	1.034	0.683 – 1.565	0.876
Hiperlipidemija	0.949	0.711 – 1.266	0.722
Šećerna bolest	1.495	1.117 – 2.001	0.007
Pušenje			0.101
Pušenje (<i>pušači</i>)	1.469	1.033 – 2.090	0.032

Pušenje uređena(<i>bivši pušači</i>)	1.136	0.689 – 1.873	0.618
LDL tijekom hospitalizacije	0.893	0.782 – 1.020	0.095
Procijenjena glomerularna filtracija	0.997	0.990 – 1.004	0.358
Mitralna regurgitacija			0.114
Mitralna regurgitacija blagog stupnja	1.204	0.835 – 1.735	0.321
Mitralna regurgitacija umjerenog stupnja	1.502	1.014 – 2.226	0.043
Killip status III kod prijema	1.798	1.042 – 3.101	0.035
Killip status IV kod prijema	2.292	1.099 – 1.866	0.026

Uspoređujući Cox regresije visokorizičnih i svih bolesnika, a za opću dugoročnu smrtnost, većina varijabli koje su se pokazale kao statistički neovisni prediktori smrtnosti su jednake u oba promatrana uzorka, uz jednu iznimku – *mitralna regurgitacija umjerenog stupnja* u odnosu na urednu mitralnu valvulu se pokazala kao neovisni prediktor smrtnosti (HR= 1.502, 95%CI: 1.014 – 2.226, p=0.043) i povećava vjerojatnost smrtnog ishoda za 1.5 puta (50%).

5.2.3.1.2. Kardiovaskularna smrtnost bolesnika s visokim rizikom

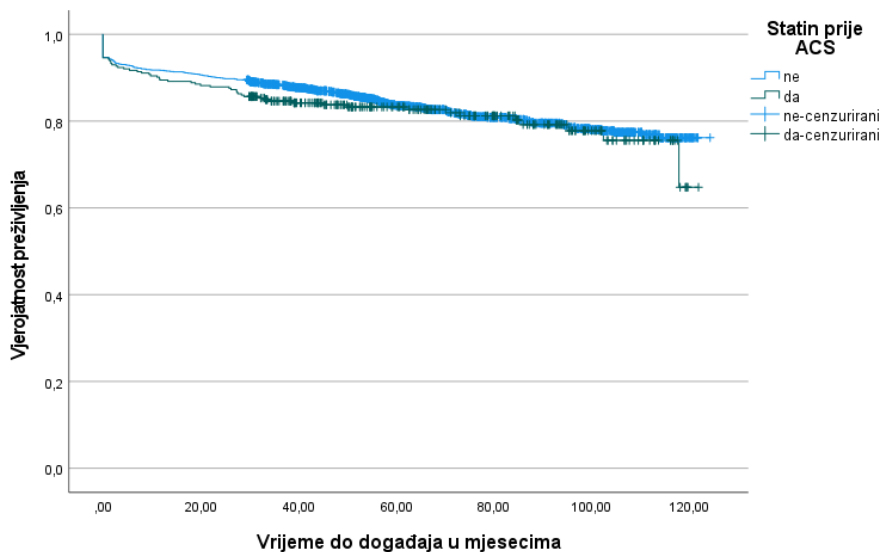
Analizirano je ukupno 2027 visokorizičnih bolesnika, a nakon što su iz analize isključena 203 bolesnika koja nisu umrla od kardiovaskularnih uzroka. Među visokorizičnim bolesnicima koji su doživjeli smrtni ishod (563 bolesnika), njih 361 (64.12%) umrlo je od kardiovaskularnog uzroka.



Slika 16. Udio visokorizičnih bolesnika koji su umrlih od kardiovaskularnih uzroka.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kardiovaskularnoj smrtnosti između skupina (Fisher's exact p=0.630).

Vjerojatnost preživljenja izračunata je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina), a ovisno o prethodnoj terapiji statinima.



Slika 17. Krivulja kardiovaskularnog preživljenja visokorizičnih bolesnika.

Broj umrlih bolesnika od kardiovaskularnih uzroka u skupini koja je ranije liječena statinima iznosio je 59 (18.8%), dok je broj umrlih od kardiovaskularnih uzroka u skupini bolesnika bez prethodne terapije statinima iznosio 302 (17.6%). Log Rank test je pokazao kako nema statistički značajne razlike u vjerojatnosti kardiovaskularnog preživljenja kroz period praćenja, a ovisno o liječenju statinom prije infarkta miokarda ($\chi^2=0.731$, $df=1$, $p=0.393$). Medijan kardiovaskularnog preživljenja iznosi 9.7 mjeseci u skupini liječenoj statinom, a 16.8 mjeseci u skupini bez prethodne terapije.

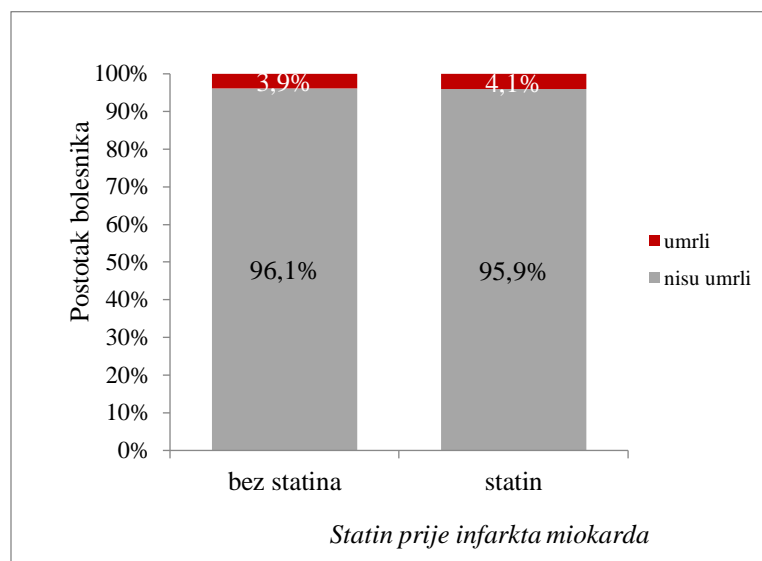
Tablica 29. Podaci o kardiovaskularnoj smrtnosti visokorizičnih bolesnika.

	Ukupan broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	1713	302	1411	82.4%
Statin prije IM	314	59	255	81.2%
Ukupno	2027	361	1666	82.2%

5.2.3.2. Bolesnici koji nemaju visoki rizik za kardiovaskularni događaj

Ukupno je 505 bolesnika klasificirano kao nevisokorizično (umjereno i niskorizično) za fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaj unutar 10 godina.

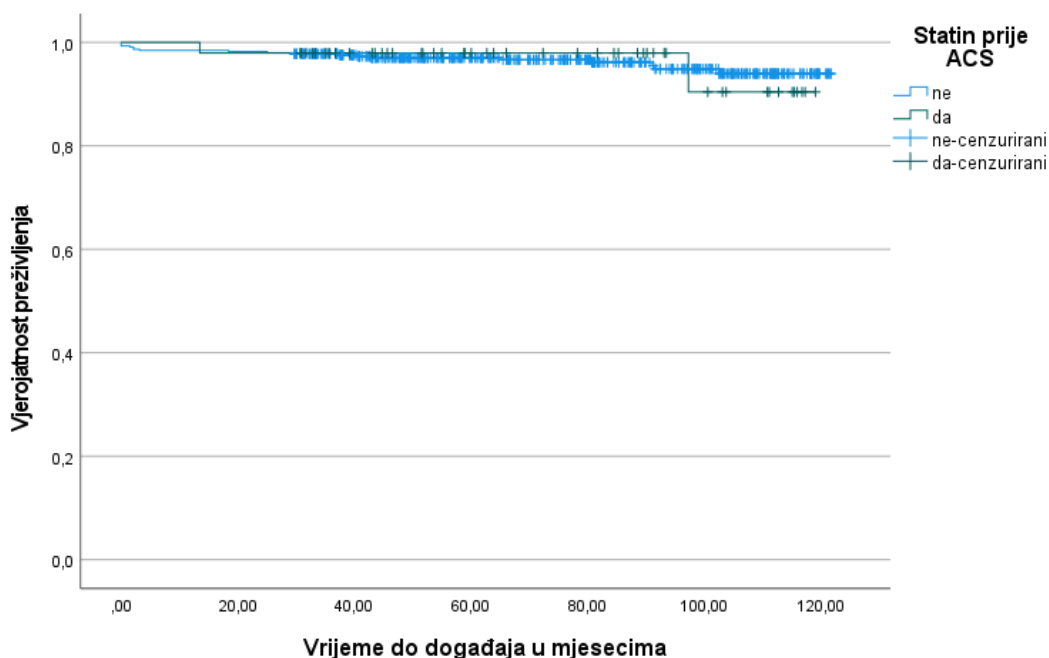
5.2.3.2.1. Opća smrtnost nevisokorizičnih bolesnika



Slika 18. Udio umrlih nevisokorizičnih bolesnika, neovisno o uzroku.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u općoj smrtnosti između skupina (Fisher's exact $p=0.999$).

Vjerojatnost preživljenja za bolesnike koji nisu bili visokog rizika prikazan je Kaplan-Meierovom metodom krivuljama preživljenja, uz Log Rank (Mantel-Cox) test kao pokazatelj značajnosti razlika između krivulja (skupina).



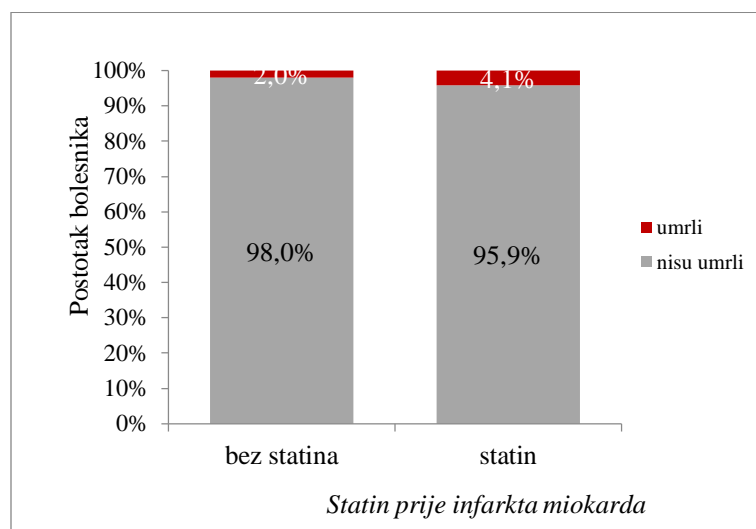
Slika 19. Krivulja općeg preživljenja nevisokorizičnih bolesnika, neovisno o uzroku.

Medijan preživljenja za necenzurirane slučajeve iznosio je 55 mjeseci u skupini bez prethodne terapije statinom, a 37 mjeseci za skupinu bez prethodne terapije. Broj umrlih bolesnika u skupini liječenoj statinom iznosio je 2 (4.17%), dok je broj umrlih u skupini bolesnika bez prethodne terapije statinom iznosio 18 (3.9%). Log Rank test je pokazao kako nema značajne razlike u vjerojatnost preživljenja nevisokorizičnih bolesnika kroz period praćenja s obzirom na liječenje statinom prije infarkta miokarda ($\chi^2=0.085$, $df=1$, $p=0.350$).

Tablica 30. Podaci o općoj smrtnosti nevisokorizičnih bolesnika.

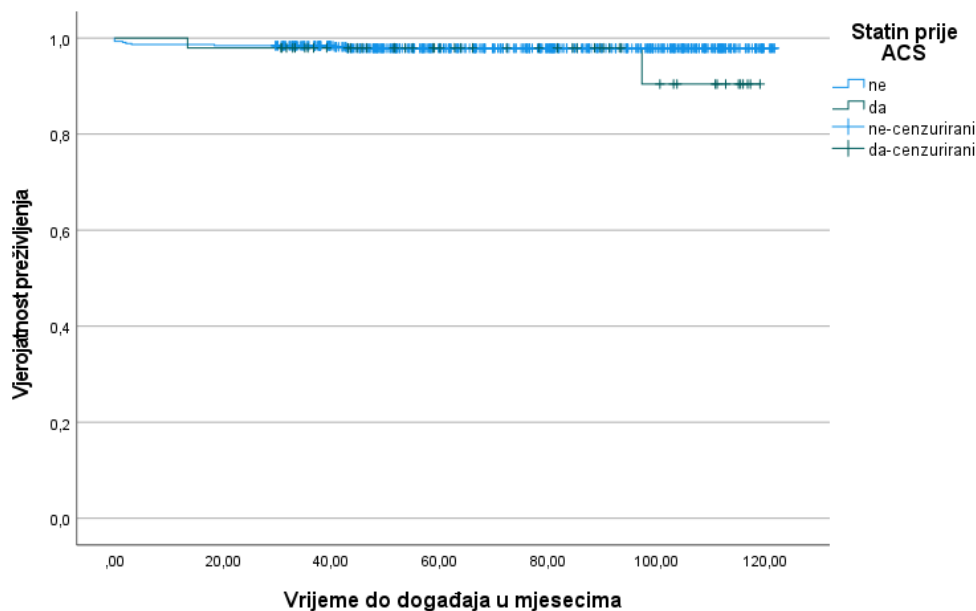
	Ukupni broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	456	18	438	96.1%
Statin prije IM	49	2	47	95.9%
Ukupno	505	20	485	96.0%

5.2.3.2.2. Kardiovaskularna smrtnost nevisokorizičnih bolesnika



Slika 20. Postotak nevisokorizičnih bolesnika umrlih od kardiovaskularnih uzroka.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kardiovaskularnoj smrtnosti između skupina (Fisher's exact $p=0.297$).



Slika 21. Krivulja kardiovaskularnog preživljenja nevisokorizičnih bolesnika.

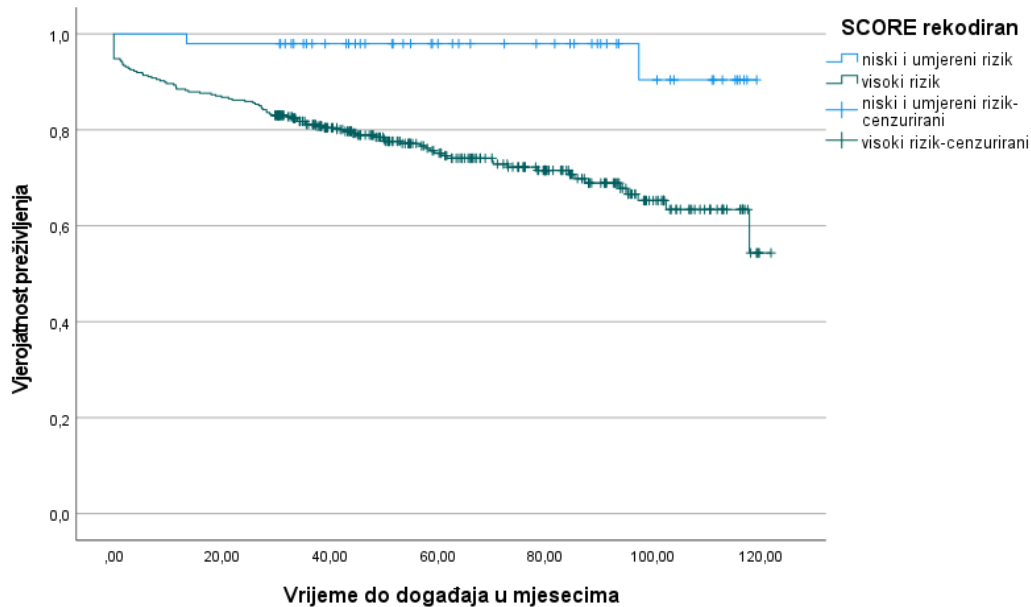
Medijan ukupnog kardiovaskularnog preživljenja iznosio je 55 mjeseci u skupini prethodno liječenoj statinima, a 29 mjeseci u skupini bez prethodne terapije statinima. Broj umrlih bolesnika od kardiovaskularnih uzroka u skupini koja je ranije bila liječena statinom iznosio je 2 (4.1%), dok je broj umrlih u skupini bez prethodne terapije statinom iznosio 9 (2%). Log Rank test je pokazao kako nema statistički značajne razlike u vjerojatnosti preživljenja nevisokorizičnih bolesnika kroz period praćenja ovisno o liječenju statinima prije infarkta miokarda ($\chi^2=0.731$, $df=1$, $p=0.393$).

Tablica 31. Podaci o kardiovaskularnoj smrtnosti nevisokorizičnih bolesnika.

	Ukupni broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Bez statina prije IM	447	9	438	98.0%
Statin prije IM	49	2	47	95.9%
Ukupno	496	11	485	97.8%

5.2.3.3. Usporedba bolesnika s i bez visokog rizika za kardiovaskularni događaj

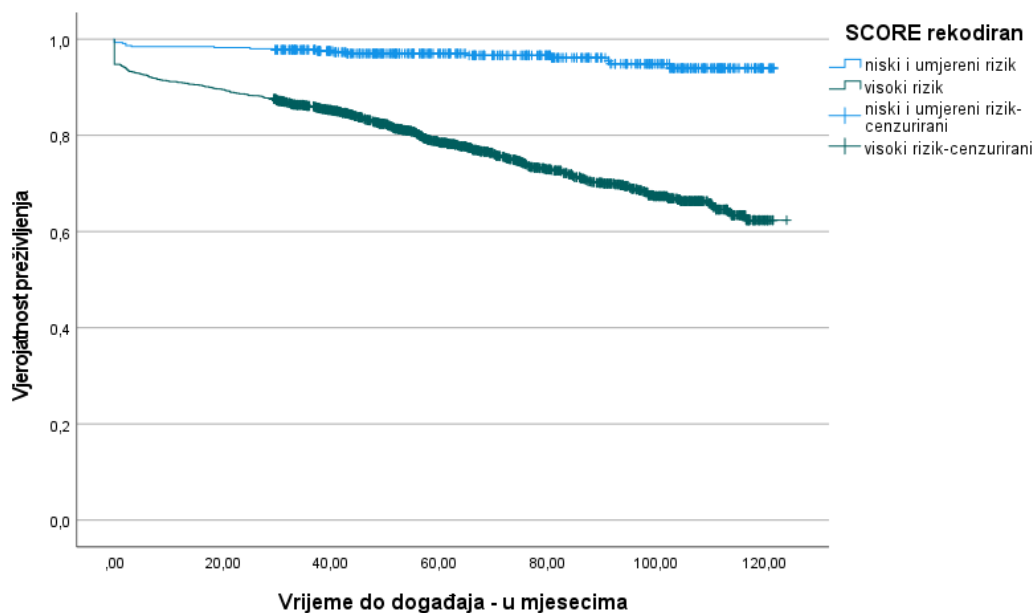
Prikazane su krivulje općeg dugoročnog preživljenja, posebno za skupinu ranije liječenu statinom i skupinu bez prethodne terapije statinom, a s obzirom na ranije utvrđeni rizik za 10-godišnji fatalni ili nefatalni kardiovaskularni događaj (visokorizični vs. ne-visokorizični).



Slika 22. Krivulja općeg dugoročnog preživljenja bolesnika *ranije liječenih statinom*, a ovisno o ranije utvrđenom kardiovaskularnom riziku.

Medijan preživljenja za necenzurirane slučajeve iznosi 21 mjesec u skupini visokorizičnih bolesnika prethodno liječenih statinom, a 55 mjeseci u skupini nevisokorizičnih bolesnika prethodno liječenih statinom. Broj umrlih visokorizičnih bolesnika u navedenoj skupini iznosio je 93 (22.7%), dok je broj umrlih nevisokorizičnih bolesnika iznosio 2 (4.1%).

Log Rank test pokazuje kako je vjerojatnost preživljenja bolesnika liječenih statinom prije infarkta miokarda kroz period praćenja veća u skupini nevisokorizičnih bolesnika ($\chi^2=11.778$, $df=1$, $p<0.001$).



Slika 23. Krivulja ukupnog preživljenja bolesnika koji ranije *nisu bili liječeni statinom*, a ovisno o ranije utvrđenom kardiovaskularnom riziku.

U skupini koja ranije nije bila liječena statinom medijan preživljenja visokorizičnih bolesnika za necenzurirane slučajeve iznosio je 30 mjeseci, dok je kod nevisokorizičnih iznosio 37 mjeseci. Broj umrlih visokorizičnih bolesnika u navedenoj skupini iznosio je 470 (25%), dok je broj nevisokorizičnih bolesnika iznosio 18 (4.9%). Log Rank test pokazuje kako je vjerojatnost preživljenja bolesnika koji nisu prije infarkta miokarda liječeni statinom kroz period praćenja veći u skupini nevisokorizičnih bolesnika ($\chi^2=93.734$, $df=1$, $p<0.001$).

Tablica 32. Podaci o općoj dugoročnoj smrtnosti bolesnika s obzirom na kardiovaskularni rizik.

<i>Statin prije infarkta miokarda</i>				
	Ukupni broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Niski + umjereni rizik	49	2	47	95.9%
Visoki rizik	348	93	255	73.3%
Ukupno	397	606	302	76.1%
<i>Bez statina prije infarkta miokarda</i>				
	Ukupni broj bolesnika	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
Niski + umjereni rizik	456	18	438	96.1%
Visoki rizik	1881	470	1411	75.0%
Ukupno	2337	488	1849	79.1%

5.3. NEKARDIOVASKULARNI UZROCI SMRTI

Tablica 33. Nekardiovaskularni uzroci smrti u ukupnoj promatranoj skupini bolesnika.

Nekardiovaskularni uzroci	Ukupno	%	Statin DA	%	Statin NE	%
Infektivne bolesti	3	1.34	0	0.00	3	1.60
Maligne bolesti		43.75		41.67		44.15
<i>usta i ždrijelo</i>	1	0.45	0	0.00	1	0.53
<i>probavni sustav</i>	35	15.63	5	13.89	30	15.96
<i>dišni sustav</i>	27	12.05	5	13.89	22	11.70
<i>dojka</i>	10	4.46	2	5.56	8	4.26
<i>prostata</i>	6	2.68	0	0.00	6	3.19
<i>urogenitalni sustav</i>	10	4.46	1	2.78	9	4.79
<i>CNS</i>	3	1.34	1	2.78	2	1.06
<i>endokrini sustav</i>	2	0.89	0	0.00	2	1.06
<i>limfomi/leukemije</i>	4	1.79	1	2.78	3	1.60
Hematološke bolesti	2	0.89	0	0.00	2	1.06
Endokrinološke bolesti						
<i>dijabetes s komplikacijama</i>	29	12.95	6	16.67	23	12.23
Bolesti CNS-a	4	1.79	0	0.00	4	2.13
Bolesti dišnog sustava						
<i>KOPB</i>	16	7.14	2	5.56	14	7.45
<i>ostalo</i>	3	1.34	0	0.00	3	1.60
Bolesti GIT-a	12	5.36	4	11.11	8	4.26
Bolesti bubrega i mokraćnog sustava	13	5.80	2	5.56	11	5.85
Nespecifični uzroci	7	3.13	0	0.00	7	3.72
Trauma i politrauma	16	6.70	3	8.33	13	6.91
COVID s komplikacijama	22	9.82	4	11.11	18	9.57
UKUPNO	225		36		189	

6. RASPRAVA

Provedeno je prospektivno, kliničko, opservacijsko istraživanje kohorte (eng. *prospective, observational, non-intervetional cohort study*) temeljeno na seriji slučajeva (eng. *case-series study*) s ciljem utvrđivanja povezanosti prethodne kronične terapije statinima i smrtnosti bolesnika oboljelih od infarkta miokarda.

U istraživanje je uključeno 2988 bolesnika, većinom muškaraca (71.8%). Skupina ranije liječena statinom obuhvatila je 420 bolesnika (14.1%). U usporedbi sa skupinom bolesnika bez prethodne terapije statinom, bolesnici koji su ranije liječeni statinom bili su statistički signifikantno stariji [godine; 67,01 (59,5–74,9)].

Vrste korištenih statina u našem istraživanju bile su: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin i fluvastatin. Atorvastatin se koristio najčešće (66.5%), u dozi umjerene potentnosti (55%).

Bolesnici ranije liječeni statinom bili su više opterećeni "klasičnim" komorbiditetima kardiovaskularnih bolesti: arterijska hipertenzija (88.8% vs 71.9%; $p < 0.001$); hiperlipidemija (70.8% vs 44.4%; $p < 0.001$), šećerna bolest (38.3% vs 20.9%; $p < 0.001$); pozitivna obiteljska anamneza (47.3% vs 38.5%; $p = 0.002$), kronično bubrežno zatajenje značajnijeg stupnja ($p < 0.001$). Bolesnici koji su ranije liječeni statinom bili su češće nepušači ili bivši pušači ($p < 0.001$).

Bolesnici koji su liječeni statinom statistički su češće imali barem jedno dokazano sijelo ateroskleroze: aortokoronarno premoštenje (2.9% vs 1.0%; $p = 0.003$), ranija perkutana koronarna intervencija (13.1% vs 1.8%; $p < 0.001$), raniji cerebrovaskularni inzult/tranzitorna ishemijska ataka (10.9% vs 3.7%; $p < 0.001$), periferna arterijska bolest (7.7% vs 3.7%; $p < 0.001$), stenoza karotidne arterije (7% vs 2.6%; $p < 0.001$).

Iako se prosječne vrijednosti indeksa tjelesne mase nisu značajno razlikovale između skupina ($p = 0.225$), rezultati pokazuju da je apsolutna prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase u objema skupinama iznad normale. Navedeno svrstava bolesnike u skupinu s prekomjernom tjelesnom masom.

6.1. SMRTNOST OVISNO O PRETHODNOJ TERAPIJI STATINIMA

Kao primarni cilj istraživanja, uspoređena je smrtnost bolesnika s infarktom miokarda, a ovisno o prethodnoj terapiji statinima.

Očekivano je povoljno djelovanje statina i veće preživljenje u periodu praćenja kod bolesnika koji su prije infarkta miokarda bili liječeni statinima.

U usporedbi s dosadašnjim istraživanjima koja su ispitivala utjecaj prethodne statinske terapije na ishode, naše je istraživanje imalo najdulji period praćenja (medijan 61 mjesec) i jedino je istraživanje koje je ispitivalo smrtnost kao glavni ishod, dok su ostala istraživanja analizirala skupne ishode u vidu smrti, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog incidenta, srčanog popuštanja i slično.

Ishodi našeg istraživanja su definirani kao: kratkoročna smrtnost (smrt unutar 30 dana od infarkta miokarda) i dugoročna smrtnost (smrtnost na kraju perioda praćenja). Također, za svaki ishod učinjena je analiza vjerojatnosti preživljenja u vremenu. Zasebno je promatrana opća smrtnost (smrtnost od svih uzroka) i kardiovaskularna smrtnost.

Opća smrtnost je u objema promatranim skupinama iznosila 20.28%, uz medijan praćenja od 61 mjeseca.

Analizom opće dugoročne smrtnosti na kraju perioda praćenja nije dokazano postojanje statistički značajne razlike u smrtnosti među skupinama, a ovisno o prethodnoj terapiji statinom. Kaplan-Mayerovom metodom uz Log Rank test pokazano je postojanje statistički značajno veće vjerojatnosti preživljenja u skupini koja ranije nije liječena statinom.

Regresijskom analizom utvrđeno je kako liječenje statinima prije infarkta miokarda nije neovisni prognostički čimbenik za smrt ($p=0.256$), a prediktori smrtnosti bili su čimbenici rizika za aterosklerotsku bolest: dob ($p=0.000$), šećerna bolesti ($p=0.005$), pušenje ($p=0.018$) i periferna arterijska bolest ($p=0.003$). U ispitivanoj skupini ranija koronarna intervencija, raniji cerebrovaskularni incident (CVI/TIA) i ranije detektirana karotidna bolest također su pokazale trend ka smanjenju preživljenja, ali bez statističke značajnosti. Nadalje, kao neovisni prediktor smrtnosti pokazao se angiografski neokluzivni tip infarkta ($p=0.026$), ventrikulska tahikardija prije i tijekom procedure ($p=0.007$), asistolija prije ili tijekom same procedure ($p=0.003$), Killip III i IV

status kod prijema ($p=0.028$) i kardiogeni šok ($p=0.0027$). Među laboratorijskim nalazima statistički značajnom se pokazala vrijednost hemoglobina ($p=0.004$), a među ehokardiografskim parametrima ejekcijska frakcija lijevog ventrikula ($p=0.00$).

Promatrajući pojavnost navedenih čimbenika među skupinama ispitivanih bolesnika vidi se kako su neovisni prediktori smrtnosti u većem omjeru zastupljeni kod bolesnika koji su prije infarkta miokarda bili liječeni statinom: dob, neokluzivni tip infarkta miokarda, niže vrijednosti hemoglobina, periferna arterijska bolest i šećerna bolest. Bolesnici koji su ranije liječeni statinom su statistički značajnije bili opterećeni drugim komorbiditetima (fibrilacija atrija, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, kronična bubrežna insuficijencija višeg stupnja), a i u značajno većem omjeru su imali detektiranu aterosklerotsku bolest u trenutku uključivanja u istraživanje (ranija perkutana koronarna intervencija, ranije cerebrovaskularni inzult te poznata stenoza karotidne arterije).

Može se zaključiti kako su bolesnici ranije liječeni statinima bili značajno komorbidniji. Osim značajno veće opterećenosti komorbiditetima za koje je dokazano da utječu na kardiovaskularne ishode, kod ovih bolesnika je u većoj mjeri bila poznata aterosklerotska bolest koronarnih i nekoronarnih arterija. Navedeno može objasniti izostanak očekivanog efekta statina na smrtnost u periodu praćenja. Eventualni povoljni učinak statina u promatranoj skupini bolesnika bio je "prekriven" značajnim opterećenjem komorbiditetima. Prema rezultatima našeg istraživanja bolesnici koji su ranije liječeni statinima umirali su ranije tijekom perioda praćenja.

Veliki broj kliničkih istraživanja je dokazao povoljan učinak statina na prevenciju kardiovaskularnih događaja i nije za pretpostaviti kako statini u našem istraživanju imaju nepovoljno djelovanje. Čini se da je terapija statinima u bolesnika uključenih u naše istraživanje svojevrsni surogat koji ukazuje na veću opterećenost kardiovaskularnim bolestima i njihovim čimbenicima rizika koji utječu na kardiovaskularne ishode pa tako i na smrtnost.

Za očekivati je da kod uspoređivanja dviju skupina kod koje postoji takva nejednolika raspodjela komorbiditeta, smrtnost bude značajno veća u skupini veće opterećenosti. Iako za to nemamo jasan dokaz, možemo pretpostaviti kako je upravo liječenje statinima izjednačilo te dvije skupine u konačnoj smrtnosti na kraju perioda praćenja.

U istraživanje su uključeni bolesnici koji su oboljeli od infarkta miokarda unatoč terapiji statinima, što bi moglo navesti na zaključak o neuspjehu terapije u sprječavanju kardiovaskularnih događaja. Zbog intrinzično većeg rizika za kardiovaskularne ishode u skupini ranije liječenoj

statinima, ti su bolesnici imali manju vjerojatnost preživljenja, ne zbog neuspjeha protektivnog učinka statina, nego zato što je suprotna skupina bila "zdravija".

Dostupna istraživanja najčešće jasno razgraničavaju utjecaj statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, što u našem istraživanju nije slučaj. U naše istraživanje su u značajnom broju uključeni bolesnici koji su imali već detektiranu aterosklerotsku bolest. Poznato je da svaki novi kardiovaskularni incident kod bolesnika s dokazanom aterosklerozom nelinearno povećava rizik za novi sljedeći kardiovaskularni događaj, uključujući i smrt.¹⁹¹ Ukupna promatrana skupina bolesnika u našem istraživanju je kombinacija bolesnika kod kojih je liječenje statinima bilo provođeno u svrhu "primarne", ali i "sekundarne" prevencije.

Kao što je već naglašeno, preventivni učinak statina jasno je dokazan, ali su rezultati istraživanja na smrtnost oprečni. 4S istraživanje iz 1994. godine jasno je pokazalo smanjenje smrtnosti u bolesnika liječenih simvastatinom dok je istraživanje iz 1996. pokazalo utjecaj pravastatina na redukciju kardiovaskularnih ishoda, ali ne i opće smrtnosti. U oba istraživanja promatrani uzorak je bio izjednačen po komorbiditetima i rizičnim čimbenicima, a krivulja kardiovaskularnih ishoda se razdvojila tek nakon 2 godine od početka liječenja.^{177,178} Iz rezultata istraživanja iz 2002. godine na 20 536 bolesnika može se vidjeti kako je efekt simvastatina u redukciji kardiovaskularnih događaja veći kod bolesnika koji nisu bili opterećeni koronarnom bolesti, cerebrovaskularnom bolesti i dijabetesom, a smanjenje smrtnosti u skupini liječenoj statinom bilo je dominantno zbog smanjenja neželjenih koronarnih događaja. Za smanjenje smrtnosti kao posljedice bolesti ostalih vaskularnih bazena, kao i nekardiovaskularnih uzroka, nije postignuta statistička značajnost.¹⁹² U istraživanju iz 2004. godine s atorvastatinom pokazano je kako je redukcija kardiovaskularnih događaja postignuta dominantno zahvaljujući redukciji nefatalnih infarkta miokarda, ali ne i kardiovaskularne i opće smrtnosti.³² Neka randomizirana istraživanja koja su produljeno pratila bolesnike nakon kraja samog istraživanja zabilježila su izostanak dodatnog benefita terapije statinima tijekom perioda produljenog praćenja.^{172,193} Sva navedena istraživanja su bila randomizirana i promatrala su skupine vrlo ujednačene po kardiovaskularnim komorbiditetima i rizičnim čimbenicima za aterosklerozu, a period praćenja je bio do šest godina.

Rezultati dvije meta-analize na uzorku većem od 50 000 bolesnika pokazali su oprečne rezultate za opću smrtnost – istraživanje iz 2015. pokazalo je jasnu korist statina u redukciji opće smrtnosti bilo kojeg uzroka uz najslabiji efekt kod žena u primarnoj prevenciji¹⁹⁴, dok je meta-

analiza 11 istraživanja pokazala izostanak smanjenja smrti bilo kojeg uzroka kod visokorizičnih bolesnika u primarnoj prevenciji.¹⁹⁵ U usporedbi s navedenim randomiziranim istraživanjima i meta-analizama, naše je istraživanje prvo koje je ispitivalo smrtnost i to isključivo u bolesnika s infarktom miokarda, a ovisno o prethodnom liječenju statinima.

Sukladno smjernicama, većina bolesnika u našem istraživanju je nakon infarkta miokarda bila liječena visokom dozom statina.⁴² Lev i suradnici su istraživali utjecaj prethodnog liječenja statinima kod bolesnika koji su nakon infarkta miokarda liječeni statinom u visokoj dozi i zapazili kako se dodatni povoljni učinak prethodne terapije statina gubi nakon šest mjeseci od infarkta miokarda.¹⁹⁶ U našem istraživanju nije opažen takav efekt.

Ukupna kardiovaskularna smrtnost. Među 2988 promatranih bolesnika, većina je umrla od kardiovaskularnih uzroka (63.9%). Od svih zabilježenih smrti u periodu praćenja (606 smrti), njih 16.17% je bilo u skupini koja je prije infarkta miokarda liječena statinom. Među bolesnicima koji su umrli od kardiovaskularnih uzroka i onih koji su umrli od drugih uzroka, udio onih koji su prije liječeni statinom je približno jednak u objema skupinama (16.18% i 16.07%). Obrnuto, među umrlim bolesnicima liječenim statinima (98 bolesnika), njih 63.2% umrlo je od kardiovaskularnih uzroka, dok je u skupini koja nije liječena statinima taj udio 63.1%. Iz navedenog se zaključuje da unatoč liječenju statinima, omjer kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih uzroka smrti ostaje gotovo jednak u objema promatranim skupinama (63.2% vs 63.1% vs 63.9%). Pojednostavljeno, ranije liječenje statinom nije promijenilo omjer kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih smrti među promatranim skupinama.

Kada se analiziraju bolesnici umrli samo od kardiovaskularnih uzroka (383 umrlih bolesnika, 16.1% u skupini ranije liječenih statinom i 13.5% u skupini bez statina), nema statistički značajne razlike u broju umrlih na kraju perioda praćenja ($p=0.176$). Krivulje preživljenja pokazale su kako nema razlike u kardiovaskularnoj vjerojatnosti preživljenja između bolesnika liječenih i neliječenih statinom.

Uspoređujući navedene rezultate dugoročne kardiovaskularne smrtnosti s ranije navedenim podacima o općoj dugoročnoj smrtnosti, vidljivo je kako ni u jednoj skupini nema statistički značajne razlike u broju umrlih na kraju praćenja. Međutim, kada se promatra opća smrtnost primjećuje se kako su bolesnici liječeni statinom umirali ranije, što nije bio slučaj kada su se analizirali kardiovaskularni uzroci smrtnosti, gdje nije bilo razlike u vremenu umiranja bolesnika.

Razlozi kraćeg preživljenja u skupini na statinu su objašnjeni ranije i vjerojatno se mogu pripisati značajnom aterosklerotskom opterećenju i komorbiditetima u skupini liječenoj statinom. Međutim, valja primijetiti kako se statistički signifikantna razlika u vjerojatnosti ranijeg smrtnog ishoda gubi kada se analiziraju samo kardiovaskularni uzroci smrti. Iako na kraju praćenja nema razlike između opće i kardiovaskularne smrtnosti, a ovisno o prethodnoj terapiji statinom, rezultati našeg istraživanja ukazuju da na raniju opću smrtnost bolesnika prethodno liječenih statinima prvenstveno utječu nekardiovaskularni uzroci smrti. S obzirom na to da je skupina svih preživjelih i skupina umrlih bolesnika od kardiovaskularnih uzroka bila jednaka u analizi opće i kardiovaskularne smrtnosti, može se zaključiti kako su upravo nekardiovaskularni uzroci smrti doveli do statistički značajne razlike u vremenu umiranja od općih uzroka.

Prema provedenim analizama, među nekardiovaskularnim uzrocima smrti dominiraju maligne bolesti (43.75%), komplikacije povezane sa šećernom bolesti (12.95%) i komplikacije SARS-CoV 2 infekcije (9.82%), čineći više od dvije trećine nekardiovaskularnih uzroka smrti. Valja spomenuti kako u komplikacije povezane sa šećernom bolesti koje su dovele do nekardiovaskularnih uzroka smrti nisu uvrštene smrti koje su bile direktna posljedica koronarne, cerebrovaskularne i periferne arterijske bolesti, ali jesu bolesti kao što su terminalno bubrežno popuštanje u dijabetičara, komplikacije vezane uz vaskularnu demenciju, oportunističke infekcije i hiperosmolarna/ketotička stanja. S obzirom na to da je period praćenja uključio i razdoblje COVID-19 pandemije koje je trajalo od početka 2020. godine, a period praćenja je bio do 1. lipnja 2021., bilo je za očekivati kako će određeni dio bolesnika umrijeti od komplikacija navedene infekcije. Maligne bolesti čine gotovo polovicu nekardiovaskularnih uzroka smrti, ali je njihov udio u objema promatranim skupinama gotovo jednak. U skupini prethodno liječenoj statinima zabilježeno je više tumora dojke i dišnog sustava. Također, u skupini sa statinom veći je udio smrti kao posljedice komplikacija dijabetesa, bolesti probavnog sustava (dominantno hemoragičnih događaja) i komplikacija povezanih sa SARS-CoV 2 infekcijom. Ovdje valja naglasiti kako većina navedenih bolesti, dominantno malignih, imaju znatno kraći period od trenutka dijagnoze do smrtnog ishoda od perioda praćenja u ovom istraživanju. Podaci o komorbiditetima su uzeti samo u trenutku uključivanja u istraživanje, a nisu nadopunjavani tijekom perioda praćenja. Stoga navedeni komorbiditeti nisu uključeni u inicijalnu demografsku analizu ni u modele vjerojatnosti preživljenja jer zbog dizajna same studije nije poznato koliko je bolesnika tijekom perioda praćenja oboljelo od nekardiovaskularnih komorbiditeta i od njih i vrlo brzo umrlo. Većina bolesnika koja

je tijekom perioda praćenja umrla od nekardiovaskularne bolesti, nije imala navedeni komorbiditet u trenutku uključanja u istraživanje te su oni deskriptivno analizirani i promatrani samo kao uzrok smrti. Unatoč tome što navedeni komorbiditeti nisu uključeni u regresijsku analizu neovisnih čimbenika vjerojatnosti preživljenja, o njihovom skupnom utjecaju može se govoriti s visokim stupnjem vjerojatnosti s obzirom na to da navedena skupina nekardiovaskularnih smrti čini jedinu razliku između analiziranih podataka za opću i kardiovaskularnu smrtnost.

Kratkoročna smrtnost je u našem istraživanju definirana kao smrt unutar 30 dana od infarkta miokarda, a zasebno su analizirani opći i kardiovaskularni uzroci. Tijekom navedenog perioda praćenja ukupno je umro 121 bolesnik (19.96% od svih umrlih). U kratkoročnom praćenju dominiraju kardiovaskularni uzroci smrti. U skupini koja je ranije liječena statinom, kardiovaskularni uzroci su činili 94.4% smrtnih ishoda, dok je u skupini neliječenoj statinom 93% bolesnika umrlo od kardiovaskularnih uzroka. Kardiovaskularna smrt čini značajniji udio među kratkoročnim smrtima nego među dugoročnim (90.9% u kratkoročnom praćenju vs 63.1% u dugoročnom praćenju).

Uspoređujući opću kratkoročnu smrtnost između skupina uočeno je da nije bilo značajne razlike na kraju praćenja, kao ni vjerojatnosti preživljenja tijekom perioda praćenja ($p=0.752$). Medijan preživljenja umrlih unutar 30 dana iznosio je 4 dana u objema skupinama. Slični rezultati dobiveni su i u praćenju kardiovaskularne smrtnosti tijekom kratkoročnog praćenja, što je očekivano, s obzirom na to da kardiovaskularne smrti čine 93.38% svih smrti.

Poznato je kako faktori koji utječu na kratkoročnu smrtnost nisu isti kao oni koji utječu na dugoročnu. Klinička prezentacija infarkta miokarda i okluzija arterije odgovorne za infarkt miokarda imaju nepovoljniji utjecaj na kratkoročne i unutarbolničke ishode.^{50,51} Također, rezultati istraživanja pokazuju kako vrlo rano, preproceduralno, započinjanje liječenja statinima kod bolesnika s infarktomiokarda smanjuje srčano oštećenje i postproceduralne kardiovaskularne događaje.^{33,197,198}

U našem istraživanju primijećeno je kako su se bolesnici koji su ranije liječeni statinom statistički značajno češće prezentirali kao infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta ($p<0.001$) i kao neokluzivni tip infarkta ($p<0.001$). Navedeno je u skladu s do sada objavljenim podacima. Poznato je kako ranije liječenje statinima utječe na manju učestalost pojave STEMI u usporedbi

sa NSTEMI te na manju učestalost pojave infarkta miokarda i veću pojavnost nestabilne angine pectoris.^{199–202} Opaženi efekt se pripisuje učinku statina na stabilizaciju plaka i antiagregacijskom djelovanju.¹⁰⁴

Sugerira se kako kronično liječenje statinima sprječava pojavu malignih aritmija i ublažava kliničku prezentaciju infarkta miokarda prilikom prijema.²⁰³ U ovom istraživanju pokazano je da je pojava ventrikulske fibrilacije i ventrikulske tahikardije bila rjeđa u skupini bez statina, ali bez statističke značajnosti. Ventrikulska tahikardija se u regresijskim analizama pokazala kao neovisni prediktor mortaliteta za opću i kardiovaskularnu smrtnost. Pojavnost fibrilacije atriya bila je značajno veća u bolesnika koji su ranije liječeni statinom, ali je navedena populacija bila znatnije opterećenija komorbiditetima koji doprinose razvoju fibrilacije atriya – viša životna dob, šećerna bolest, hipertenzija.²⁰⁴

U studiji koju su objavili Yun i suradnici pokazalo se kako su bolesnici koji su prije akutnog koronarnog sindroma, uključujući i nestabilnu anginu pectoris, liječeni statinom imali manju pojavnost kardiovaskularnih komplikacija, dominantno zbog smanjenja periproceduralnog infarkta miokarda i manjeg proinflamatornog odgovora, ali bez statistički značajnog utjecaja na smrtnost.²⁰⁵ Valja napomenuti kako su uspoređivane skupine u ovom istraživanju bile ujednačene opterećenjem komorbiditetima i aterosklerotske bolesti.

U našem istraživanju bolesnici koji su ranije bili liječeni statinom imaju značajno manju inicijalnu i vršnu vrijednost kreatin-kinaze i vršnu vrijednost troponina (visokoosjetljivi troponin I, hsTI), neovisno o promjeni ST segmenta u inicijalnoj elektrokardiografskoj prezentaciji. I vrijednost hsTI kod prijema je u grupi liječenoj statinima bila niža, ali statistički neznačajno. Navedeni troponin bio je standardna pretraga za dijagnozu bolesnika sa sumnjom na akutni koronarni sindrom tijekom većeg dijela perioda uključivanja, a u skladu s preporukama Europskog kardiološkog društva.⁴² U analizu su uključene i ostale vrste troponina koje su se koristile kroz vrijeme (troponin T i troponin I), ali se njihove vrijednosti ne mogu međusobno uspoređivati zbog različitih imuno-eseja korištenih za kvantifikaciju.^{206,207} Čini se kako je vrijednost troponina dobar prediktor opsežnosti infarkta i oporavka sistoličke funkcije unutar 6 mjeseci nakon infarkta miokarda, ali je slab prediktor dugoročnih ishoda, naročito dugoročnog mortaliteta.^{208–210} U istraživanjima o utjecaju statina na ishode akutnog koronarnog sindroma pokazalo se kako je opsežnost infarkta miokarda bila manja u bolesnika prethodno liječenih statinima zbog manje pojavnosti STEMI i nižih inicijalnih vrijednosti kreatin kinaze.^{201,211} Može se zaključiti kako niže

vrijednosti troponina tijekom hospitalizacije neizravno upućuju na manju opsežnost nekroze miokarda.

Istraživanje objavljeno 2015. godine, a koje je ispitalo utjecaj statina na unutarbolničke komplikacije, pokazalo je da bolesnici ranije liječeni statinima imaju manju učestalost kardiovaskularnih događaja, prvenstveno zbog smanjenja smrtnosti. Međutim, za razliku od našeg istraživanja, ovo istraživanje je imalo ujednačene grupe po dobi i učestalosti šećerne bolesti. U navedenom istraživanju se većina bolesnika u skupini liječenoj statinom prezentirala kao nestabilna angina pektoris ili NSTEMI, dok se u skupini bez statina većina prezentirala kao STEMI, uz značajno veću pojavnost kardiogenog šoka kod prijema. Regresijska analiza ovog istraživanja nije utvrdila da prethodno uzimanje statina predstavlja neovisni prediktor smrtnosti.²¹²

Istraživanje Leva i suradnika je ispitalo ishode bolesnika liječenih zbog STEMI (sličnih demografskih karakteristika kao u našem istraživanju) i pokazalo je da su bolesnici ranije liječeni statinom imali granično značajno veće preživljenje nakon 30 dana od infarkta miokarda ($p=0.05$). Međutim, navedena se značajnost izgubila već 6 mjeseci nakon infarkta miokarda.¹⁹⁶

U studiji provednoj na NSTEMI bolesnicima sličnih demografskih i komorbidnih karakteristika kao i u našem istraživanju, inicijalna analiza pokazala je da ranija upotreba statina nema utjecaja na smrtnost tijekom hospitalizacije. Statistička značajnost utjecaja statina na unutarbolnički mortalitet potvrđena je samo u skupini bez dijabetičara i bez prethodno poznate koronarne bolesti. Slično kao i u našem istraživanju, primijećeno je da su bolesnici koji su ranije uzimali statine imali manji opseg lezije miokarda, što je procijenjeno inicijalnim i vršnim vrijednostima kreatin-kinaze.²¹³

Među svim pleotropnim učincima statina, *protuupalni učinak* se ističe kao jedan od najbolje dokazanih^{109,110,115–117,198}. Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i drugih upalnih pokazatelja poput leukocita, sedimentacije, feritina i fibrinogena, dokazani su kao prediktori progresije ateroskleroze: upala mijenja karakteristike plaka i pridonosi razvoju kardiovaskularnih komplikacija.^{213–215} Nadalje, dokazano je kako blokiranje sustava proupalnih interleukina dovodi do smanjenja kardiovaskularnih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma.²¹⁶ Jedno od istraživanja dizajnom sličnim našem, pokazalo je da su bolesnici ranije liječeni statinima imali značajno niže vrijednosti C-reaktivnog proteina i leukocita kod prijema²⁰¹. U našem

istraživanju C-reaktivni protein nije pokazao signifikantnu razliku kod bolesnika koji su ranije uzimali statine, ali su medijani u objema skupinama bili unutar referentnog intervala, uz relativno širokog interkvartilnog raspona. Nasuprot tome, vrijednosti leukocita su bile statistički značajno niže u bolesnika koji su ranije liječeni statinima, što sugerira određeni stupanj protuupalnog djelovanja ranije terapije statinima.

Može se pretpostaviti da izostanak zaštitnog djelovanja statina kod bolesnika koji su unatoč liječenju statinima oboljeli od infarkta miokarda može biti povezan s prethodnim visokim rizikom bolesnika i zahtijevao je agresivnije liječenje statinima. Skupina koja je ranije primala statine sadržavala je visokorizične bolesnike kod kojih su *vrijednosti LDL-a*, iako niže u usporedbi s neliječenim bolesnicima, bile nedovoljno niske. Medijan vrijednosti LDL-a u našem istraživanju iznosio je 2.70 mmol/L (interkvartilni raspon: 2.05–3.60), što je značajno više od preporučenih vrijednosti od barem <1.8 mmol/L prema ranijim smjernicama ili <1.4 mmol/L prema trenutnim smjernicama.¹⁷⁶ Poznato je da je zaštitni učinak statina ovisan o vrijednostima LDL-a, a samim time i dozama statina.^{180,217,218}

U našem se istraživanju pojedina *vrsta statina* nije pokazala učinkovitija od druge, što ukazuje na klasni učinak lijeka. Promatrajući potentnost primijenjenih statina, iako nije zabilježena statistički signifikantna razlika, bilježi se trend manjeg udjela umrlih bolesnika koji su primali visoke doze statina u usporedbi sa srednjim i niskim dozama. Među bolesnicima liječenim visokom dozom statina, umrlo je 20.4%, dok je kod onih liječenih niskom dozom umrlo 33.3% bolesnika. Nadalje, iz recentnih studija s PCSK9 inhibitorima pokazano je kako su vrijednosti LDL-a koje su potrebne za regresiju plaka značajno niže od onih koje se mogu postići najpotentnijim statinom u najvećoj dozi. Naši bolesnici nisu bili liječeni PCSK9 inhibitorima, a ezetimib je bio zastupljen u zanemarivom postotku.²¹⁹ I u navedenom području ima kontradiktornih rezultata – u studiji na STEMI bolesnicima opseg infarkta mjeren magnetnom rezonancijom nije bio povezan s dozom, jačinom ili duljinom trajanja liječenja statinima.²²⁰

6.2. KARAKTERISTIKE ANGIOGRAFSKOG NALAZA I PROCEDURE

TIMI. Do sada objavljene studije pokazuju kako bolesnici koji su prije infarkta miokarda liječeni statinima imaju manju incidenciju izostanka protoka nakon perkutane koronarne intervencije (eng. "no-reflow").^{197,221} Nekoliko je predloženih mehanizama kojima se pokušava objasniti manja reperfuzijska ozljeda u bolesnika koji su liječeni statinima: smanjenje nakupljanja upalnih stanica u ishemičnom miokardu uz očuvanje koronarnog protoka, smanjenje adherencije leukocita na stijenu mikrocirkulacije, povećanje bioraspoloživosti dušičnog oksida, oporavak funkcije endotela i djelovanje na koagulacijski sustav.^{162,222}

U studiji H. Ishija i suradnika koja je ispitalo utjecaj statina na koronarni protok u akutnom koronarnom sindromu, nije zabilježena statistički značajna razlika u TIMI protoku na kraju perkutane intervencije. Tek je u regresijskom modelu pokazano kako statini imaju utjecaj na postproceduralni protok, zajedno s vremenom od početka bolova i pretretmanom s nikorandilom.¹⁹⁷ Slično je pokazano i u istraživanju sa STEMI bolesnicima, gdje liječenje statinima nije imalo utjecala na inicijalni i postproceduralni TIMI protok.¹⁹⁶

U našem istraživanju nije bilo razlika u postproceduralnom TIMI protoku između skupina, ali je on u objema skupinama bio zadovoljavajući, a TIMI 3 je postignut u >85% žila zaduženih za infarkt miokarda. Poznato je kako je TIMI 3 protok na kraju procedure neovisni prediktor manjeg opsega infarkta i bolje prognoze.^{223,224}

U našem je istraživanju inicijalni TIMI 0 u značajno manjem omjeru zabilježen kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom, a inicijalni TIMI 2/3 je bio značajno zastupljeniji u navedenoj skupini. Navedeno se može povezati s većim udjelom NSTEMI bolesnika u skupini liječenoj statinom i u skladu je s ranije objavljenim podacima o povoljnom stabilizacijskom učinku na plak i antiagregacijskom učinku statina koji sprječava trombotsku okluziju i TIMI 0 protok.²²⁴

Okluzivni/neokluzivni tip infarkta miokarda. U našem istraživanju zabilježen je značajno veći udio neokluzivne lezije odgovorne za infarkt u skupini prethodno liječenoj statinom (43.6% vs 32.5%; $p < 0.001$). U regresijskoj analizi neokluzivni tip infarkta pokazao se kao neovisni prediktor smrtnosti. Također, značajno veći udio bolesnika sa NSTEMI bio je u skupini prethodno liječenoj statinom (48.3% vs 38.3%).

Iako se NSTEMI i neokluzivni tip infarkta često poistovjećuju, poznato je kako se navedena dva entiteta ne poklapaju u potpunosti. Rezultati meta-analize su pokazali kako 25% bolesnika koji se prema elektrokardiogramu prezentiraju kao NSTEMI u podlozi imaju okludiranu koronarnu arteriju. Također, pokazano je kako NSTEMI s okludiranom krvnom žilom ima veći rizik kratkoročnog (30-dnevnog) i srednjodugoročnog mortaliteta. ²²⁵

Kratkoročni i dugoročni ishodi u bolesnika sa STEMI i NSTEMI se razlikuju. U kratkoročnom i srednjodugoročnom periodu, lošiju prognozu imaju bolesnici sa STEMI. Međutim, u dugoročnom praćenju bolesnici sa NSTEMI imaju lošiju prognozu, dominantno zbog opterećenja komorbiditetima, veće varijabilnosti u modalitetima liječenja, starije životne dobi, češće pojavnosti višežilne koronarne i polivaskularne bolesti te češćih nefatalnih kardiovaskularnih događaja. U opservacijskoj studiji provedenoj na 6000 bolesnika dvogodišnja smrtnost se značajno razlikovala za NSTEMI (20%) i STEMI (11%).^{59,60,66} Čini se kako bolesnici s okluzivnim NSTEMI imaju rizik razvoja kardiovaskularnih incidenata sličniji bolesnicima sa STEMI tijekom kratkoročnog perioda praćenja ²²⁵. I dalje je nejasno je li prohodnost koronarne arterije bolji prediktor dugoročnih ishoda od elektrokardiografske prezentacije. Naše je istraživanje jedno od prvih koje je pokazalo da je prohodnost koronarne arterije neovisni prediktor smrtnosti, s obzirom na to da su bolesnici s neokluzivnim tipom infarkta miokarda imali lošiju prognozu.

SYNTAX zbroj. SYNTAX II zbroj dizajniran je kao prediktor smrtnosti bolesnika liječenih PCI ili aortokoronarnim premoštenjem. Sastoji se od SYNTAX I zbroja koji je zbroj anatomskih karakteristika svakog angiografski vidljivog aterosklerotskog plaka koji sužava žilu >50% u žilama širim od 1,5 mm. Za SYNTAX II potrebno je SYNTAX I udružiti s koeficijentima komorbiditeta. SYNTAX I može poslužiti kao surogat proširenosti i kompleksnosti koronarne bolesti, a pokazao se kao dobar alat i u infarktu miokarda.

U našem je istraživanju kao surogat proširenosti koronarne bolesti korišten SYNTAX I, a razlike među skupinama nisu bile značajne. U skupini koja je ranije liječena statinom bilo je statistički značajno više stenoza debela lijeve koronarne arterije. Navedeni nalaz ne iznenađuje, s obzirom na to da je deblo lijeve koronarne arterije češće zahvaćeno u NSTEMI i kod polikomorbidnih bolesnika. Međutim, čak i "zdravija" skupina koja prethodno nije liječena

statinom, nosila je značajno opterećenje koronarnom aterosklerozom, na što upućuje veći broj ugrađenih stentova i veći broj krvnih žila koje su zahtijevale intervenciju u navedenoj skupini.

Studije s CT koronarografijom potvrdile su da statini potiču kalcificiranost i stabilnost aterosklerotskog plaka, a time povećavaju SYNTAX I zbroj.²²⁶ Također, šećerna bolest nije uključena kao parametar prilikom računanja SYNTAX II zbroja jer je višekratno dokazano kako šećerna bolest povisuje rizik za kardiovaskularni ishod, neovisno o metodi liječenja (perkutana intervencija ili aortokoronarno premoštenje).^{227,228}

Značajno veći udio bolesnika s okluzivnim infarktom bio je u skupini koja ranije nije liječena statinom, a postojanje okluzije koronarne arterije povećava SYNTAX vrijednost segmenta koronarne arterije pet puta prilikom računanja zbroja, uz dodatak jednog boda za prisutnost tromba i izostanka kolaterala.

Pri obrazloženju nesigifikantne razlike u SYNTAX I zbroju između skupina ne može se jednoznačno odgovoriti već je navedeno posljedica različite raspodjele komorbiditeta i rizičnih čimbenika za aterosklerozu, utjecaja statina na stabilnost i kalcificiranost aterosklerotskih plakova i nejednolike raspodjele okluzivnog tipa infarkta između skupina.

Značajno više bolesnika u skupini liječenoj statinom je imalo neopstruktivni tip infarkta miokarda koji nije zahtijevao ugradnju stenta. Tijekom perioda uključivanja nisu bile dostupne napredne metode dijagnostike neopstruktivnih oblika koronarnih bolesti, ali diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze mikrovaskularna bolest, vazospastična bolest ili spontana reperfuzija. Poznato je kako je neopstruktivni infarkt miokarda (*eng. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*, MINOCA) češći u bolesnika sa šećernom bolesti, a takvih bolesnika ima više među onima koji su liječeni statinom.^{229,230} Istovremeno, šećerna bolest, dob, kronična renalna insuficijencija i arterijska hipertenzija, koje su češće zastupljene u skupini prethodno liječenoj statinom, prediktori su za difuznu aterosklerostku bolest i za stenozu debila lijeve koronarne arterije.^{231,232}

Zanimljiv je dizajn studije ARMAIDA-RECAPTURE koja je uspoređivala utjecaj prethodne terapije statinom uz dodatak bolusa atorvastatina (80 mg) preproceduralno. Rezultati govore u prilog brzog efekta statina primijenjenog prije same PCI na smanjenje rizika kardiovaskularnih događaja, dominantno smanjujući periproceduralni infarkt. S obzirom na to da je istraživanje bilo randomizirano, ishodi su bili rjeđi nego u istraživanjima iz stvarnog života. Smrtnih slučajeva gotovo nije bilo, a navedeni je efekt atorvastatina bio najizraženiji kod bolesnika

s akutnim koronarnim sindromom, u usporedbi s bolesnicima s kroničnim koronarnim sindromom. Navedeno još jednom dokazuje snažan stabilizacijski učinak na destabilizirani aterosklerotski plak

233.

Također, valja reći kako se koronarna bolest kod bolesnika koji su bili prethodno liječeni statinom češće prezentira kao nestabilna angina, a rjeđe kao infarkt miokarda^{201,205,212}. U kontekstu našeg istraživanja može se zaključiti kako su bolesnici ranije liječeni statinom bili višeg rizika jer su unatoč terapiji ipak oboljeli od infarkta miokarda, a ne od stabilne koronarne bolesti.

Tehničke karakteristike same procedure se ne razlikuju značajnije među promatranim skupinama. Doze isporučenog zračenja i volumeni utrošenog kontrasta se neznajno razlikuju, dok je trajanje procedure nešto dulje kod bolesnika ranije liječenih statinom. S poboljšanjem materijala i metoda kroz vrijeme se primjećuje susljedno skraćenje trajanja procedura u objema skupinama kao i isporučena doza zračenja.

Periproceduralne aritmije i hemodinamska nestabilnost. U našem istraživanju nije zabilježena razlika u pojavnosti ventrikulskih aritmija (ventrikulska tahikardija (VT)/ventrikulska fibrilacija (VF)) kao ni asistolije prije i tijekom same procedure. Ukupna pojavnost VT, VF i asistolije u promatranoj skupini liječenoj statinom bila je 3.2%, 6.4% i 1.7%. U regresijskoj analizi pokazalo se kako pojavnost ventrikulske tahikardije i asistolije neovisno povećava rizik općeg i kardiovaskularnog mortaliteta, i to VT 2,5 puta, a asistolija 5,6 puta. Dio navedenih aritmija dogodio se u sklopu vanbolničkog kardiopulmonalnog aresta, što je doprinijelo lošem ishodu.

Razliku VT i asistolije u utjecaju na mortalitet može se objasniti etiološki. VT se može javiti kao mehanička komplikacija same procedure i relativno se brzo može prekinuti kardioverzijom. Asistolija je češće povezana s prethodnim gubitkom mehaničke funkcije ventrikula, hemodinamskom destabilizacijom i posljedičnim kardiogenim šokom. Navedeno zahtijeva reanimacijski postupak koji je često protrahirani. Ovdje valja naglasiti kako relativno benigne "reperfuzijske" ventrikulske tahikardije (točnije, idioventrikulski ritam) nisu bilježene kao ventrikulski poremećaji ritma. Također, u analizu nisu uključene aritmije koje su zabilježene tijekom boravka u jedinici intenzivne koronarne skrbi ili na odjelu, tijekom telemetrijskog praćenja. Navedenim se može objasniti manja učestalost ventrikulskih aritmija u našem istraživanju u usporedbi s ostalima.

Oko razloga češćeg javljanja VF u usporedbi s VT može se spekulirati. VT je organiziranija aritmija i zahtijeva zatvoreni krug impulsa, obično ožiljak, dok je VF kaotična aritmija povezana s akutnom ishemijom te u infarktu često nastaje kao posljedica "R-na-T" fenomena. Također, polimorfna VT, aritmija povezana s akutnom ishemijom nepažnjom se može proglasiti ventrikulskom fibrilacijom. I posljednje, VT koji je uzrokovao vanbolnički arrest, a ukoliko ne započne pravovremena laička reanimacija, će degenerirati u VF koji može biti prvi zabilježeni ritam. Organizirano kruženje impulsa oko prethodno nastalog ožiljka može objasniti dugoročni utjecaj akutnog VT-a na ishode.

U nedavno objavljenoj meta-analizi, ranija terapija statinima pokazala se kao protektivna za razvoj ventrikulskih aritmija.²⁰³ Takav trend se bilježi i u našem istraživanju, ali bez postizanja statistički značajne razlike. Izostanak značajnosti barem je djelomično posljedica ograničenja bilježenja aritmije na periproceduralni, a ne na bolnički period.

Kardiogeni se šok i u našem istraživanju pokazao kao neovisni prediktor smrtnosti, povećavajući rizik za smrtni ishod 2,1 put. Nije zabilježena razlika u pojavnosti kardiogenog šoka ovisno o prethodnom liječenju statinima. Killip status III i IV u trenutku prijema su se pokazali kao neovisni prediktori dugoročne smrtnosti, ali bez razlike u pojavnosti ovisno o prethodnoj terapiji statinima. Navedeno je u skladu s dosad provedenim istraživanjima. U studiji objavljenoj 2015. godine, koja je ispitala utjecaj ranije terapije statinima na kardiovaskularne ishode, pokazalo se kako su Killip III i IV prediktori unutarbolničke smrtnosti, neovisni o prethodnom liječenju statinima.²¹² Bauer i sur. pokazali su kako pojavnost kardiogenog šoka prilikom prijema nije ovisila o prethodnom liječenju statinima.²¹³ Lanza i sur. su u svom istraživanju na STEMI bolesnicima pokazali kako prethodna terapija statinima nije uzrokovala razliku pojavnosti ventrikulskih aritmija, kardiogenog šoka i potrebe za reanimacijskim postupkom tijekom hospitalnog boravka.²³⁴

6.3. OSTALI NEOVISNI PREDIKTORI SMRTNOSTI

Šećerna bolest. U našem istraživanju 23.4% bolesnika bolovalo je od šećerne bolesti tipa 2. U skupini ranije liječenoj statinom taj udio čini 38.3% dok u skupini bez statina je bolovalo 20.9% ($p < 0.001$). Navedeno govori u prilog većeg opterećenja komorbiditetima bolesnika prethodno liječenih statinom.

Iz temeljnih istraživanja poznato je kako je kardiovaskularna smrt dva do četiri puta češća u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti u usporedbi sa zdravim vršnjacima.²³⁵ I dalje su proturječni podaci o utjecaju razine glikemije na kardiovaskularne ishode. ACCORD, ADVANCE i VADT nisu dokazale da je agresivnija kontrola glikemije bolja u prevenciji kardiovaskularnih ishoda u usporedbi s manje rigoroznom kontrolom.²³⁶ Tek je meta-analiza na 27 000 bolesnika pokazala kako je agresivnije liječenje smanjilo rizik od kardiovaskularnih događaja, dominantno smanjujući rizik za infarkt miokarda, dok na kardiovaskularnu smrtnost nije bilo utjecaja. Iz istraživanja koje su objavili Hara i sur. pokazalo se kako adherencija na terapiju šećerne bolesti nakon revaskularizacije ima veći utjecaj na opći mortalitet nego periproceduralni HbA1c.²³⁷

Istraživanje objavljeno 2018. godine dokazalo je da bolesnici koji boluju od šećerne bolesti, a imaju uredne vrijednosti HbA1c, LDL-a, arterijskog tlaka i nemaju albuminuriju imaju tek neznatno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja od opće populacije. Pušenje se pokazalo kao najveći prediktor smrtnosti kod bolesnika sa šećernom bolesti.²³⁸ Sukladno navedenom, kod bolesnika sa šećernom bolesti valja agresivno liječiti rizične čimbenike, uključujući dislipidemiju. Stoga je i u važećim smjernicama snižen prag za uvođenje statina kod bolesnika sa šećernom bolesti.⁶ Prema posljednjim podacima, potrebno je liječiti 39 dijabetičara u primarnoj i 19 dijabetičara u sekundarnoj prevenciji kako bi se spriječio jedan značajni kardiovaskularni događaj unutar 5 godina.^{239,240}

U studiji Lanza i suradnika, koja je istraživala utjecaj prethodne terapije statinima na ishode bolesnika sa STEMI, šećerna bolest je identificirana kao neovisni prediktor smrtnosti.²³⁴ U našoj regresijskoj analizi šećerna bolest se pokazala kao neovisni prediktor općeg i kardiovaskularnog mortaliteta. U našoj skupini bolesnika pokazalo se kako šećerna bolest povisuje rizik za 50% za opću i 65% za kardiovaskularnu smrtnost. Tijekom perioda praćenja naših bolesnika značajno se poboljšala peroralna terapija šećerne bolesti. Od inicijalno relativno skromnih mogućnosti derivata sulfonilureje, metformina i inzulina preko tiazolidindiona do danas dostupnih lijekova koji utječu

na kardiovaskularne ishode, poput SGLT2 inhibitora i GLP1 receptor-agonista. Navedeno valja uzeti u obzir prilikom interpretacije naših rezultata. Također, iz rezultata našeg istraživanja valja istaknuti kako čak 514 bolesnika sa šećernom bolesti nije bilo liječeno statinima (20.9% bolesnika u toj skupini), što implicira na neoptimalnu terapijsku skrb.

Periferna arterijska bolest. U našem istraživanju 4.2% bolesnika bolovalo je od periferne aterosklerotske arterijske bolesti. (PAB) Kod bolesnika koji su ranije liječeni statinom, udio bolesnika s PAB iznosi čak 7.7% dok u skupini bez statina iznosi 3.7% ($p < 0.001$). Pokazali smo kako je PAB neovisni prediktor smrtnosti, povećavajući rizik opće smrti za 82%. I u analizi kardiovaskularne smrtnosti PAB pokazuje trend povećanja rizika mortaliteta, ali u našoj skupini nije postignuta statistička signifikantnost.

PAB je povezana s povećanom kratkoročnom i dugoročnom smrtnošću. U registru bolesnika s perkutano liječenom koronarnom bolesti, incidencija bolesnika s PAB bila je 6.2%, što je slično rezultatima našeg istraživanja. Jednogodišnji i dugoročni mortalitet bolesnika s PAB bio je značajno viši od onog kod bolesnika bez PAB.²⁴¹ U istraživanju iz 2018. godine pokazano je kako bolesnici s PAB koji dožive akutni koronarni sindrom imaju značajno viši unutarbolnički mortalitet.²⁴²

Slični rezultati zabilježeni su u istraživanju bolesnika s PAB i perkutano liječenom koronarnom bolesti, gdje je zabilježena značajno viša unutarbolnička, ali i dugoročna smrtnost u usporedbi s bolesnicima koji nisu bolovali od PAB²⁴³. Poznato je kako bolesnici s PAB imaju veću učestalost komorbiditeta kao što su šećerna bolesti, kronično bubrežno zatajenje i češće hemoragijske komplikacije punkcijskog mjesta. Zbog češće zastupljenosti difuzne koronarne bolesti, kod bolesnika s PAB manje se teži potpunoj revaskularizaciji, što u konačnici utječe na ishode.²⁴⁴

U analizi rezultata REACH istraživanja pokazano je kako će bolesnici s PAB koji su liječeni statinima imati manji rizik opće i granično manji rizik kardiovaskularne smrtnosti. No, nakon uparivanja prema sklonostima (*eng. propensity matching*), ta se statistička značajnost izgubila u objema kategorijama. Također, protektivni efekt statina bio je statistički neznačajan za pušače i dijabetičare.²⁴⁵ Meta-analiza iz 2021. godine o ishodima bolesnika s PAB liječenih statinima pokazala je kako postoji statistički značajna redukcija kardiovaskularnog rizika za

bolesnike koji su liječeni statinima (4 studije su bile negativne, a 3 pozitivne). Analiza nekoliko istraživanja koja su kao ishod imali rizik za vrijeme do kardiovaskularne smrtnosti nije pokazala statistički značajan protektivni utjecaj statina.²⁴⁶ Podaci bazirani na registru iz Švedske iz 2019. godine govore kako bolesnici s PAB imaju značajno lošiji medikamentni tretman. Na primjer, u značajno manjem udjelu su liječeni statinima, samo 68%. Navedeno dovodi do značajno većeg rizika od kardiovaskularne i nekardiovaskularne smrtnosti u usporedbi s bolesnicima liječenih od akutnog koronarnom sindroma.²⁴⁷

Hemoglobin. Prema rezultatima našeg istraživanja bolesnici koji su ranije liječeni statinima imali su statistički značajno niže vrijednosti hemoglobina [g/L; 140 (130-150) v.s. 144 (132-153), $p < 0.001$]. Također, u regresijskoj analizi pokazalo se kako je vrijednost hemoglobina statistički značajan prediktor opće i kardiovaskularne smrtnosti. Svako povećanje vrijednosti hemoglobina za 1 jedinicu smanjuje rizik smrtnog ishoda za 1.1%. Navedeni utjecaj hemoglobina vidi se unatoč isključenju bolesnika s tipom 2 infarkta miokarda, kod kojih je anemija dominantan mehanizam ishemije.

Slični rezultati vidljivi su i u dostupnoj literaturi. Istraživanje iz 2017. godine pokazalo je kako je niža vrijednost hemoglobina tijekom infarkta miokarda neovisni prediktor lošeg ishoda u kratkoročnom i jednogodišnjem praćenju.²⁴⁸

Rezultati nedavno objavljenih studija pokazali su povezanost periproceduralne razine hemoglobina s nepovoljnim ishodima nakon perkutane koronarne intervencije, što je u skladu s rezultatima ove studije. Navedeno je pokazano i na bolesnicima sa STEMI.²⁴⁹ Leonardi i sur. grupirali su pacijente s akutnim koronarnim sindromom prema stopi pada hemoglobina. Utvrđeno je kako su i blagi i teški pad hemoglobina povezani s povećanom jednogodišnjom smrtnošću, bez obzira na prisutnost aktivnog krvarenja.²⁵⁰ Nedavna studija Mayo klinike pokazala je da je anemija, čak i blagog stupnja, bila neovisni prediktor ukupne i ne-kardiovaskularne smrtnosti nakon PCI kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.²⁵¹

U našem modelu praćenja opće smrtnosti učinjena je Receiver Operating Characteristic krivulja (ROC) za vrijednost hemoglobin i navedenog ishoda. Površina ispod krivulje iznosila je

0.668 uz $p < 0.001$. Za vrijednost razdvajanja (*eng. cut-off*) hemoglobina ispod 140.50 g/L, osjetljivost testa bila je 64%, a specifičnost 61%.

Mehanizam utjecaja niskih vrijednosti hemoglobina na smrtnost je višestruk: bolesnici s nižim vrijednostima hemoglobina imaju manje dostupnog kisika što potiče lizu kardiomiocita i sklonost aritmijama; kod nekih bolesnika niža vrijednost hemoglobina je znak kronične bolesti (šećerna bolest, autoimuna bolest, kronična bubrežna bolest); bolesnici s nižim vrijednostima hemoglobina skloniji su krvarenju, naročito u kontekstu liječenja potentnom dvojnomo antiagregacijskom terapijom. Istovremeno, kod bolesnika s anemijom liječnici su skloni restriktivno promjenjivati potentne antiagregacijske lijekove, potencirajući pritom ishemijske komplikacije.

Pušenje. Rezultati našeg istraživanja pokazali su kako su aktivni pušači bili češće bolesnici koji prethodno nisu liječeni statinom (45.6% vs 31.4%) dok su bolesnici liječeni statinom bili značajno češće bivši pušači (13.2% vs 7.6%) ($p < 0.001$). Unatoč navedenim omjerima, vidljivo je kako je značajan udio promatranih bolesnika (>50%) aktivno pušio ili su bili bivši pušači. Pušenje se pokazalo kao neovisni prediktor smrtnosti, povećavajući šansu za opći i kardiovaskularni smrtni ishod za 49%.

Sličan se obrazac može vidjeti i u drugim studijama koje su istraživale raniji utjecaj statina na ishodne bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.^{196,197,213,233,234} U navedenim se istraživanjima vidi kako je skupina koja je opterećenija komorbiditetima (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, prethodni infarkt miokarda ili kardiovaskularni inzult) obično manje opterećena pušenjem, dok su bolesnici iz "zdravije" skupine češće aktivni pušači.

Pušači izgube jedno desetljeće života u usporedbi s nepušačima.²⁵² Smatra se kako je pušenje najznačajniji preventabilni uzrok smrti.²⁵³ Još je u pedesetim godinama 20. stoljeća zamijećeno da je aktivno pušenje povezano s razvojem koronarne bolesti. Obilna količina dokaza tijekom idućih 50 godina doprinijela je etabliranju pušenja kao jakog prediktora koronarne bolesti i smrtnosti. Pušači koji obole od infarkta miokarda u prosjeku su 10 godina mlađi od nepušača.²⁵⁴ Čak i suživot pušača i nepušača povećava rizik infarkta miokarda nepušača dva puta.²⁵⁵

Zanimljivo je spomenuti pojam "paradoksa pušača", koji je opisan 1968. godine, a objašnjava manju smrtnost pušača nakon infarkta miokarda u usporedbi s nepušačima. Slični rezultati navedeni su i u istraživanju Tamsin Lise i sur. koji navode kako pušači imaju manji rizik od akutnog infarkta miokarda.^{256,257} Više je objašnjenja dano za navedeni paradoks, među kojima se najčešće spominje prekondicioniranje miokarda na ishemiju. No, sukladno recentnim istraživanjima, pušači značajno ranije obolijevaju od akutnog koronarnog sindroma. Stoga, njihov je ishod bolji u usporedbi sa starijim nepušačima zbog dobi kao vrlo jakog neovisnog prediktivnog čimbenika kardiovaskularnih ishoda, a ne pušenja. Navedeno je potvrđeno i u istraživanju provedeno na kohorti u Singapuru, gdje se navedeni paradoks izgubio nakon izjednačavanja rizika po dobi.²⁵⁸

Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula. U našem istraživanju ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (EFLV) pokazala se kao neovisni prediktor smrtnosti i svako povećanje EFLV za 1% povećava šansu preživljenja za 2.8%. Kod bolesnika uključenih u naše istraživanje ehokardiografski pregled učinjen je tijekom hospitalizacije, bez jasno definiranog vremena pregleda. U istraživanju iz 2019. godine pokazalo se kako je važno tijekom hospitalizacije procijeniti EFLV, a vrijeme samog pregleda ne utječe na ishode.²⁵⁹

Kod bolesnika liječenih trombolizom primijećeno je kako razvoj ishemijske kardiomiopatije, naročito one s reduciranom ejekcijskom frakcijom, značajno utječe na šestomjesečni mortalitet.^{260,261} U rezultatima istraživanja iz 2016. godina na 82 500 bolesnika vidljivo je kako je jednogodišnja smrtnost u bolesnika s EFLV < 35% iznosilo 29%, dok je u onih s EFLV >55% iznosio 13%. Kod bolesnika s EFLV <40% rizik za smrtni ishod raste za 26% za svaki pad EFLV od 5%.²⁶²

Istraživanje koje je ispitalo utjecaj EFLV na preživljenje u STEMI bolesnika pokazalo je kako su vrijednosti troponina, ne-prednji infarkt miokarda i niža frekvencija prediktori oporavka EFLV kod postinfarktog srčanog popuštanja s reduciranom ejekcijskom frakcijom. Također, dokazano je kako je izostanak oporavka ejekcijske frakcije LV neovisni čimbenik smrtnosti u usporedbi s onima koji nisu imali inicijalnu redukciju. Bolesnici s oporavljenom ejekcijskom

frakcijom nemaju veći rizik smrtnosti u usporedbi s bolesnicima s inicijalno očuvanom ejeckijskom frakcijom.²⁶³

Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula snažan je prediktor aritmogene smrti. U više objavljenih randomiziranih istraživanja pokazano je kako bolesnici sa sniženom ejeckijskom frakcijom imaju značajno veći rizik aritmogene smrti i opravdana je profilaktička ugradnja implantabilnog defibrilatora (*eng. implantable cardioverter-defibrillator, ICD*). Snižena EFLV čini osnovi kriterij za preventivnu ugradnju ICD-a u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom, unatoč mnogim istraživanjima koja su pokušala pronaći čimbenik koji ima bolju prediktivnu vrijednost.^{264,265}

U našem modelu praćenja opće smrtnosti učinjena je ROC krivulja za vrijednost EFLV i navedenog ishoda. Površina ispod krivulje iznosila je 0.651. Vrijednost razdvajanja EFLV iznosila je 50.50% uz osjetljivost 65.3%, a specifičnost 56.7%, uz statističku značajnost $p < 0.001$. U istraživanju iz 2022. godine na 10 250 bolesnika s infarktom miokarda pokazano je kako je rizik smrti veći 3,5 puta ukoliko je $EFLV < 55\%$ dok je rizik veći 1,3 puta za $EFLV < 65\%$.¹²¹

U najvećoj dostupnoj studiji o utjecaju statina na srčano popuštanje prilikom prve manifestacije koronarne bolesti zabilježena je manja pojavnost srčanog popuštanja u bolesnika prethodno liječenih statinom. Među bolesnicima koji su se manifestirali srčanim popuštanjem, oni koji su prethodno bili liječeni statinom imali su manji 30-dnevni mortalitet.²⁶⁶ U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u pojavnosti srčanog popuštanja tijekom hospitalizacije, a ovisno o prethodnom liječenju statinima, uz napomenu kako su u naše istraživanje bili uključeni i bolesnici koji su ranije imali etabliranu koronarnu bolest.

Adherencija. Podaci istraživanja iz 2018. godine pokazali su kako efikasnost statina u primarnoj prevenciji dostiže statistički značajnu razinu samo ukoliko je MPR (*eng. medical possession ratio*, omjer izdanih doza za određeni vremenski period i teoretski broj doza koje je bolesnik trebao koristiti tijekom istog vremenskog intervala) barem 70% i više.²⁶⁷ Cilj našeg istraživanja nije bila adherencija bolesnika na uzimanje statina, prije i nakon infarkta miokarda. Kao surogat adherencije u našem istraživanju može se uzeti statistički značajno niža vrijednost

LDL kolesterola u skupini koja je ranije uzimala statin [*mmol/L*: 2,70 (2,05-3,60) vs 3,5 (2,80-4,20); $p < 0.001$]

6.4. SMRTNOST NAKON PODJELE BOLESNIKA PREMA KARDIOVASKULARNOM RIZIKU

Bolesnici u našem istraživanju čine heterogene skupine koje se razlikuju po prethodnoj terapiji statinima, te su nejednoliko opterećeni komorbiditetima i prethodnim kardiovaskularnim događajima. Navedeno ima značajan utjecaj na ishode. Poznato je kako utjecaj statina u prevenciji kardiovaskularnih događaja nema jednaki odjek u bolesnika različitih kardiovaskularnih rizika. Radi navedenog, inicijalna skupina bolesnika podijeljena je prema važećim smjernicama na bolesnike visokog, srednjeg i niskog rizika za kardiovaskularni događaj. Svaka podskupina je podijeljena na bolesnike koji su ranije liječeni statinima i one koje nisu. Skupine su međusobno uspoređene.

Podjela je vršena prema ESC smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti iz 2021. godine ⁶. Inicijalna podjela provedena je s obzirom na prethodnu utvrđenost kardiovaskularne bolesti i/ili komorbiditeta što je bolesnike izravno svrstalo u skupinu visokog rizika. Preostali bolesnici kategorizirani su koristeći SCORE2 i SCORE2-OP tablice. Na navedeni način bolesnicima je određen 10-godišnji rizik za nastup fatalnog i nefatalnog kardiovaskularnog događaja. Korištene su SCORE2 i SCORE-OP tablice za zemlje visokog rizika, među koje spada i Hrvatska. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine, a s obzirom na navedeni rizik: niskorizični (<5%), umjereno rizični (5–10%) i visokorizični (>10%). Zbog vrlo malog broja bolesnika niskog rizika (ukupno 42 bolesnika), formirane su dvije skupine: bolesnici visokog rizika (2230 bolesnika, 81.5%) i bolesnici niskog/umjerenog rizika, tj. nevisokorizični bolesnici (505 bolesnika, 18.5%).

Od ukupnog broja bolesnika kojima je procijenjen rizik (2737 bolesnika), njih 397 (14.51%) je prije infarkta miokarda bilo liječeno statinom. U skupini bolesnika koja je prethodno

liječena statinom, a u usporedbi sa skupinom koja nije ranije liječena statinom, značajno veći udio bolesnika je bio visokorizičan (87.66% vs 80.50%, $p < 0.001$).

Inicijalno su učinjene analize usporedbe smrtnosti između visoko i nevisokorizičnih bolesnika u skupini na ranijoj terapiji statinom i bez nje.

Krivulje preživljenja u skupini bolesnika prethodno liječenih statinom i u skupini bez statina pokazuju uniforman karakter. U objema skupinama dolazi do vrlo ranog i perzistentnog razdvajanja krivulja u korist statistički značajno boljeg preživljenja bolesnika ne-visokog rizika. Smrtnost u skupini liječenoj statinom iznosila je 22.7% za visokorizične bolesnike i 4.1% za ne-visokorizične bolesnike. U skupini koja nije liječena statinom, postotak preživljenja iznosio je 25% za visokorizične i 4.9% za ne-visokorizične bolesnike.

Može se zaključiti kako SCORE2 sustav vrlo dobro predviđa opću smrtnost uz konzistentnost rezultata neovisno o uzimanju statina. Uz navedeno, možemo zaključiti kako značajna proporcija visokorizičnih bolesnika (1882 bolesnika, 84.3%) nije liječena statinima, što upućuje na nužnost adekvatnijeg probira i boljeg liječenja dislipidemije. Iako smjernice ne nalažu obavezno uzimanje statina u navedenoj skupini, propisane ciljne vrijednosti LDL-a (minimalno $< 1,8$ mmol/L, a za vrlo-visokorizične $< 1,4$ mmol/L) nemoguće je postići samo nefarmakološkim mjerama.

Potom su zasebno u skupini visokorizičnih i nevisokorizičnih bolesnika uspoređene vjerojatnosti preživljenja, a ovisno o uzimanju statina.

U skupini visokorizičnih bolesnika nema statistički značajne razlike u općem i kardiovaskularnom preživljenju među bolesnicima koji su ranije liječeni statinima i onih koji nisu. S obzirom na veličinu promatrane skupine (81.5% ukupnog broja bolesnika), ranije izneseni zaključci za opću i kardiovaskularnu ukupnu smrtnost mogu se primijeniti i ovdje – povoljan utjecaj ranijeg liječenja statinima nadjačan je značajnim opterećenjem komorbiditetima i rizičnim čimbenicima za kardiovaskularnu bolest te u konačnici ranija kronična terapija statinima nema utjecaja na ishod.

U skupini ne-visokorizičnih bolesnika nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju, a ovisno o ranijem liječenju statinima. U usporedbi s do sada iznesenim rezultatima, u ovoj promatranj skupini opće i kardiovaskularne smrtnosti među ne-visokorizičnim bolesnicima zamjećuje se niži ukupni udio umrlih (samo 4% bolesnika, od kojih je 2.2% bolesnika umrlo od kardiovaskularnih uzroka). Iako nema statistički značajne razlike u preživljenju, ovdje se zamjećuje trend boljeg medijana preživljenja u bolesnika koji su liječeni statinom. Navedeno opažanje je vidljivo u općoj i kardiovaskularnoj smrtnosti. Medijan preživljenja za bolesnike liječene statinom iznosi 55 mjeseci i za opću i kardiovaskularnu smrtnost dok medijan preživljenja za bolesnike koji nisu ranije liječeni statinom iznosi 37 mjeseci za opću i 29 mjeseci za kardiovaskularnu smrtnost. Iako je razlika u smrtnosti na kraju perioda praćenja statistički neznčajna, trend boljeg preživljenja tijekom perioda praćenja može se djelomično pripisati ranijoj terapiji statinima u ovoj skupini bolesnika. Valja ponovno naglasiti kako su medijani preživljenja dobiveni deskriptivnom statistikom, a ne iz krivulja preživljenja (jer je smrtnost tijekom perioda praćenja <50%), što svakako valja uzeti u obzir prilikom interpretacije.

Prema dostupnoj literaturi, niti jedno istraživanje u okviru kojega se ispitivao utjecaj ranije terapije statinima nije zasebno promatralo skupine različitog kardiovaskularnog rizika. U našem istraživanju visokorizični bolesnici su značajno više umirali tijekom perioda praćenja, neovisno o prethodnom liječenju statinima. Kada se uspoređuju skupine istog rizika, a ovisno o prethodnoj terapiji statinom, nema statistički značajne razlike u smrtnosti. U ne-visokorizičnih bolesnika zamjećuje se dulji medijan preživljenja u skupini prethodno liječenoj statinima, a ovaj je podatak konzistentan u skupini opće i kardiovaskularne smrtnosti. Rezultati istraživanja Gila i suradnika pokazali su kako je liječenje statinima u primarnoj prevenciji imalo povoljan utjecaj na kardiovaskularne ishode u svim spektrima kardiovaskularnog rizika. U skupini visokorizičnih bolesnika značajno manji broj bolesnika potrebno je liječiti kako bi se prevenirao jedan kardiovaskularni događaj (*eng. number needed to treat, NNT*), <75 bolesnika, a u usporedbi sa skupinom niskorizičnih bolesnika (>200 bolesnika).²⁶⁷ Prema podacima iz meta-analize iz 2012. godine, statini kod ne-visokorizičnih bolesnika smanjuju rizik za kardiovaskularni događaj, ali dominantno smanjujući rizik za nefatalni kardiovaskularni incident, a ne za kardiovaskularnu smrtnost (iako je trend pozitivan). Navedeno je objašnjeno malom smrtnošću u navedenoj skupini bolesnika, što se može primijeniti i na naše istraživanje (smrtnost u nevisokorizičkoj skupini

iznosila je 4% dok je u visokorizičnih iznosila 254%).¹⁷⁵ I u randomiziranom ispitivanju umjereno rizičnih bolesnika, terapija rosuvastatinom je doprinijela smanjenju rizika za kardiovaskularni događaj, dominantno reducirajući ishemijske događaje, ali ne i kardiovaskularnu i opću smrtnost.²⁶⁸ Rezultati metaanalize koja je uključivala 65 229 visokorizičnih bolesnika nije pokazala kako terapija statinima u primarnoj prevenciji ima utjecaja na smanjenje rizika opće smrtnosti, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja.¹⁹⁵

6.5. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ograničavajući faktor ove studije je njezin unicentrični dizajn i nedostatak podataka o trajanju i adherenciji na prethodno uzimane statina. Također, u studiju su uključeni bolesnici s akutnim infarktom koji su liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom dok bolesnici koji su liječeni kirurški, medikamentno ili su umrli u vanbolničkim uvjetima, prije dolaska u bolnicu nisu uključeni.

7. ZAKLJUČCI

1. Na kraju perioda praćenja (medijan 61 mjesec), nije bilo statistički značajne razlike u općoj i kardiovaskularnoj smrtnosti između skupine liječene i neliječene statinom prije infarkta miokarda.
2. Ukoliko se u obzir uzme komponenta vremena do trenutka smrti tijekom perioda praćenja, smrt bilo kojeg uzroka (opća smrtnost) nastupila je ranije kod bolesnika koji su prethodno bili liječeni statinom u usporedbi s onima koji to nisu bili; vrijeme nastupa kardiovaskularne smrti nije se razlikovalo među skupinama.
3. Bolesnici koji su ranije bili liječeni statinom značajnije su bili opterećeni rizičnim čimbenicima za aterosklozu (arterijska hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, pozitivna obiteljska anamneza na kardiovaskularne bolesti, kronično bubrežno popuštanje) te od ranije detektiranim sijelima ateroskleroze (aortokoronarno premoštenje, raniji cerebrovaskularni inzult, periferna arterijska bolest, stenoza karotidne arterije). Eventualni povoljan utjecaj ranijeg liječenja statinima nadjačan je navedenim komorbiditetima te u konačnici ranija kronična terapija statina nema utjecaja na ishode.
4. Ranija terapija statinom ne smanjuje smrtnost tijekom kratkoročnog (30-dnevnog) perioda praćenja.
5. Bolesnici koji su ranije liječeni statinom imali su veći udio NSTEMI kao inicijalne EKG prezentacije, značajniji udio neokluzivne lezije na arteriji odgovornoj za infarkt miokarda te niže inicijalne i vršne vrijednosti kardioselektivnih enzima.
6. Bolesnici s vrijednostima hemoglobina nižim od 140.5 g/L i ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula nižom od 55% imali su veći rizik opće smrtnosti. Svako povećanje vrijednosti hemoglobina za 1 jedinicu smanjuje rizik smrtnog ishoda za 1.1%, a svako povećanje EFLV za 1% povećava vjerojatnost preživljenja za 2.8%.
7. Ostali neovisni prediktori smrtnosti bili su starija životna dob, neokluzivni tip infarkta, VT i asistolija prije i tijekom procedure, kardiogeni šok, periferna arterijska bolest, šećerna bolest, pušenje i bolesnici s visokim Killip statusom u trenutku prijema.
8. SCORE2 dobro predviđa smrtnost neovisno o prethodnom uzimanju statina. I visokorizični i ne-visokorizični bolesnici imaju jednaku smrtnost tijekom perioda praćenja, neovisno o ranijem liječenju statinom.

7.1. DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

1. ovo je istraživanje koje je kroz najdulji vremenski period pratilo smrtnost bolesnika s infarktom, a ovisno o prethodnoj kroničnoj terapiji statinima
2. ovo je prvo istraživanje koje je pratilo utjecaj statina na dugoročnu smrtnost bolesnika s infarktom miokarda, a ovisno o prethodno utvrđenom riziku za kardiovaskularni događaj
3. jedno od malobrojnih istraživanja u Republici Hrvatskoj koje je promatralo ishode bolesnika s infarktom miokarda u periodu praćenja duljem od 5 godina
4. posebnost ovog istraživanja je ispitivanje smrtnosti kao primarnog ishoda, što ga razlikuje od drugih sličnih istraživanja u kojima su istraživani skupni kardiovaskularni ishodi
5. jedno od rijetkih istraživanja koje je na istoj promatranoj skupini pratilo utjecaj statina na više faktora istovremeno – dugoročna i kratkoročna smrtnost, angiografski nalaz, ishodi intervencije, periproceduralne komplikacije i laboratorijski pokazatelji
6. ovo istraživanje doprinijelo je dodatnom razumijevanju prognostičke vrijednosti standardne podjele infarkta miokarda prema elektrokardiografskoj prezentaciji (STEMI/NSTEMI) i angiografskog nalaza (okluzija/neokluzija) lezije odgovorne za infarkt miokarda

8. SAŽETAK

Provedeno je prospektivno, kohortno istraživanje na seriji slučajeva koje je uključilo 2988 bolesnika (71.9% muškaraca), prosječne dobi 67 godina, koji su u razdoblju od 1. lipnja 2011. do 1. siječnja 2019. liječeni u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* perkutanom koronarnom intervencijom zbog prvog infarkta miokarda.

Kao primarni cilj istraživanja ispitivan je utjecaj ranije kronične terapije statinima na smrtnost bolesnika s infarktomiokarda. Medijan praćenja iznosio je 61 mjesec. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, a ovisno o prethodnoj terapiji statinom. Analizirana je ukupna smrtnost (do kraja perioda praćenja) i kratkoročna smrtnost (unutar 30 dana od infarkta miokarda). Zasebno je analizirana opća i kardiovaskularna smrtnost. Od 2988 bolesnika, 420 (14.1%) je prethodno liječeno statinom, a u navedenoj je skupini zabilježena statistički značajnija opterećenost ranije utvrđenom aterosklerotskom bolesti i kardiovaskularnim komorbiditetima. Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u smrtnosti među promatranim skupinama, kako kratkoročnoj tako dugoročnoj, čime je potvrđena nul-hipoteza. Promatrajući opću smrtnost, uočeno je da bolesnici prethodno liječeni statinima tijekom perioda praćenja umiru ranije od onih koji prethodno nisu liječeni statinima. Kao neovisni prediktori smrtnosti izdvojeni su: dob bolesnika, šećerna bolest, periferna arterijska bolest, ventrikulska tahikardija i visoki Killip stupanj u trenutku prijema. Kada se promatrao tip infarkta i angiografske karakteristike, uočeno je da su bolesnici liječeni statinima češće imali NSTEMI i angiografski neokluzivni tip infarkta, koji je ujedno bio i prediktor smrtnosti. Među laboratorijskim nalazima i rezultatima oslikavanja vrijednosti hemoglobina i ejeckijske frakcije lijevog ventrikula su se pokazale kao neovisni prediktori smrtnosti. Ovo istraživanje pokazalo je kako SCORE2 sustav dobro predviđa rizik smrti bilo kojeg uzroka bolesnika nakon infarkta miokarda, neovisno o prethodnom liječenju statinima. I visokorizični i nevisokorizični bolesnici imaju jednaku smrtnost tijekom perioda praćenja, neovisno o ranijem liječenju statinom.

Ključne riječi: STEMI, NSTEMI, statini, primarna perkutana koronarna intervencija, SCORE2

9. SUMMARY

Nikola Kos: Impact of previous chronic statin therapy on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention, 2024.

A prospective cohort study was conducted on a series of cases involving 2988 patients (71.9% male), with an average age of 67 years, who were treated at the *Sestre milosrdnice* University Hospital from June 1, 2011, to January 1, 2019, with percutaneous coronary intervention due to their first myocardial infarction.

The primary aim of the study was to examine the impact of prior chronic statin therapy on mortality in patients with myocardial infarction. The median follow-up period was 61 months. Patients were divided into two groups based on previous statin therapy. Overall mortality (until the end of the follow-up period) and short-term mortality (within 30 days of myocardial infarction) were analyzed. All-cause and cardiovascular mortality were analyzed separately. Out of the 2988 patients studied, 420 (14.1%) had previously been treated with statins, and this group showed a statistically significant higher burden of previously diagnosed atherosclerotic disease and cardiovascular comorbidities. The results of the study did not show a statistically significant difference in mortality between the observed groups, both short-term and long-term, thus confirming the null hypothesis. Observing all-cause mortality, it was noted that patients previously treated with statins died earlier during the follow-up period than those who had not been previously treated with statins. Independent predictors of mortality included: patient age, diabetes mellitus, peripheral arterial disease, ventricular tachycardia, and high Killip class at admission. When considering the type of infarction and angiographic characteristics, it was noted that patients treated with statins more often had NSTEMI and angiographically non-occlusive type of infarction, which was also a predictor of mortality. Among the laboratory findings and imaging results, hemoglobin levels and ejection fraction were shown to be independent predictors of mortality. This study demonstrated that the SCORE2 system effectively predicts all-cause mortality, regardless of prior statin use. Both high-risk and non-high-risk patients did not show different mortality rates depending on prior statin therapy.

Keywords: STEMI, NSTEMI, statins, primary percutaneous coronary intervention, SCORE2

10. POPIS LITERATURE

1. World Health Organization. [Internet] ICD-11 revision. [pristupljeno 06.02.2024.] Dostupno na: <https://icd.who.int/en>.
2. Domienik-Karłowicz J, Kupczyńska K, Michalski B, Kapłon-Cieślicka A, Darocha S, Dobrowolski P, i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction. Selected messages from the European Society of Cardiology document and lessons learned from the new guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Cardiol J*. 2021 Apr 13;28(2):195–201.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, i sur. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, i sur. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345–53.
5. Criteria Committee, New York Heart Association, Inc: Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for Diagnosis (6th ed.). Boston; Little, Brown and Company 1964, 112-113.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, i sur. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
7. *Izvjescje_umrli_2022.pdf* [Internet]. [cited 2024 Apr 29]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/10/Izvjescje_umrli_2022.pdf
8. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Jun;11(2):169.
9. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, i sur. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(6):677–94.
10. Qureshi NQ, Mufarrih SH, Bloomfield GS, Tariq W, Almas A, Mokdad AH, i sur. Disparities in Cardiovascular Research Output and Disease Outcomes among High-

- Middle- and Low-Income Countries – An Analysis of Global Cardiovascular Publications over the Last Decade (2008–2017). *Glob Heart*. 16(1):4.
11. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Apr;75(4):369–80.
 12. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arterioscler Dallas Tex*. 1983;3(3):187–98.
 13. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, i sur. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Aug 16;5(1):56.
 14. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Mar;26(3):719–34.
 15. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, i sur. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 20;23(6):3346.
 16. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12.
 17. Mauersberger C, Hinterdobler J, Schunkert H, Kessler T, Sager HB. Where the Action Is- Leukocyte Recruitment in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:813984.
 18. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):161–6.
 19. Silver AE, Vita JA. Shear Stress-Mediated Arterial Remodeling in Atherosclerosis: Too Much of a Good Thing? *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):2787–9.
 20. Pasterkamp G, de Kleijn DPV, Borst C. Arterial remodeling in atherosclerosis, restenosis and after alteration of blood flow: potential mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2000 Mar 1;45(4):843–52.
 21. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*. 1983 Oct;53(4):502–14.
 22. Wasilewski J, Czaja-Ziółkowska MZ, Gąsior M. The site-specific distribution of atheromatous plaques in the coronary arteries. *Postepy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol*. 2023 Sep;19(3):195–201.
 23. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep*. 2015 Jan 14;7:08.

24. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, i sur. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980 Oct 16;303(16):897–902.
25. Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):801–3.
26. Fairweather D. Sex Differences in Inflammation During Atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Apr 19;8(Suppl 3):49–59.
27. Osto E, Lennep JER van, Tokgözoğlu L, Öörni K. Influence of sex and gender on the biology of atherosclerotic cardiovascular disease: Special issue. *Atherosclerosis* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 May 27];384. Available from: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(23\)05218-8/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(23)05218-8/fulltext)
28. Kovacic S, Bakran M. Genetic Susceptibility to Atherosclerosis. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:362941.
29. Wahrenberg A, Kuja-Halkola R, Magnusson PKE, Häbel H, Warnqvist A, Hambraeus K, i sur. Cardiovascular Family History Increases the Risk of Disease Recurrence After a First Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23):e022264.
30. Lee JE, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):281–3.
31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, i sur. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.
32. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1772–9.
33. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, i sur. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar;49(12):1272–8.
34. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko AV, i sur. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 22;9:959285.
35. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1835.
36. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002 Apr 8;1:1.

37. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, i sur. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Mar;27(4):394–406.
38. Kretsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2010;26(Suppl C):8C-13C.
39. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol.* 2015 Sep 20;5(4):1841–75.
40. Ghafoor M, Kamal M, Nadeem U, Husain AN. Educational Case: Myocardial Infarction: Histopathology and Timing of Changes. *Acad Pathol.* 2020 Dec 17;7:2374289520976639.
41. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019 Jan 14;40(3):237–69.
42. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, i sur. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023 Oct 7;44(38):3720–826.
43. Kesieme EB, Iruolagbe CO, Omoregbee BI, Inuwa IM. Basic Overview of Conventional Coronary Angiography for Planning Cardiac Surgery. *Cureus.* 16(1):e52942.
44. Hilleman DE, Tsikouris JP, Seals AA, Marmur JD. Fibrinolytic agents for the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 2007 Nov;27(11):1558–70.
45. Bendary A, Tawfik W, Mahrous M, Salem M. Fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Accelerated versus standard Streptokinase infusion regimen. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(4):209–14.
46. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, i sur. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1524–34.
47. Kim C, Jung H, Choi HE, Kang SH. Cardiac Rehabilitation After Acute Myocardial Infarction Resuscitated From Cardiac Arrest. *Ann Rehabil Med.* 2014 Dec;38(6):799–804.
48. Piotrowicz R, Wolszakiewicz J. Cardiac rehabilitation following myocardial infarction. *Cardiol J.* 2008;15(5):481–7.
49. Cobb SL, Brown DJ, Davis LL. Effective interventions for lifestyle change after myocardial infarction or coronary artery revascularization. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006 Jan;18(1):31–9.

50. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, i sur. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):767–73.
51. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, i sur. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1035–44.
52. Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J, i sur. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Feb 22;8(10):1134–42.
53. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, i sur. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):998–1006.
54. Nguyen TM, Melichova D, Aabel EW, Lie ØH, Klæboe LG, Grenne B, i sur. Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome—A Prospective 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(20):6598.
55. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yamamoto K, Matsumura-Nakano Y, Nagao K, i sur. Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PloS One*. 2021;16(11):e0259268.
56. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, i sur. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1026–34.
57. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC, ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):503–14.
58. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med*. 2002 Nov 25;162(21):2405–10.
59. Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2006 Apr;22(5):399–404.
60. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, i sur. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):288–93.

61. Fath-Ordoubadi F, Spaepen E, El-Omar M, Fraser DG, Khan MA, Neyses L, i sur. Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study. *PloS One*. 2014;9(2):e88577.
62. Tousek P, Tousek F, Horak D, Cervinka P, Rokyta R, Pesl L, i sur. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol*. 2014 May 1;173(2):204–8.
63. Bayat S, Hashemi Nazari SS, Mehrabi Y, Sistanizad M. Long-term Survival Rate Following Myocardial Infarction and the Effect of Discharge Medications on the Survival Rate. *J Res Health Sci*. 2022 Dec 29;22(4):e00567.
64. Nadlacki B, Horton D, Hossain S, Hariharaputhiran S, Ngo L, Ali A, i sur. Long term survival after acute myocardial infarction in Australia and New Zealand, 2009-2015: a population cohort study. *Med J Aust*. 2021 Jun;214(11):519–25.
65. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, i sur. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. 2018 Nov 7;39(42):3766–76.
66. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1571–80.
67. Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V. Dyslipidemia Part 1--Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovascular Surg*. 2016 Feb;50(2):107–18.
68. Tomkin GH, Owens D. The Chylomicron: Relationship to Atherosclerosis. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:784536.
69. Olofsson SO, Borèn J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med*. 2005 Nov;258(5):395–410.
70. Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol*. 1992 May;8 Suppl 1:92–8.
71. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III2-7.
72. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042.

73. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Apr;29(4):431–8.
74. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci.* 2007 Feb;32(2):71–7.
75. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014 Feb;55(2):168–79.
76. Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, i sur. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jan;13(1):48–60.
77. Bandiali S, Farmer J. High-density lipoprotein and atherosclerosis: the role of antioxidant activity. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Apr;14(2):101–7.
78. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, i sur. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(23):2844–53.
79. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis.* 1999 Apr;143(2):229–43.
80. Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation. *J Thromb Haemost JTH.* 2008 Dec;6(12):2113–20.
81. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017 Aug 15;167(4):221–7.
82. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, i sur. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol.* 2021 Dec;6(12):1406–13.
83. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr.* 2012 Aug;31(4):243–58.
84. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009 Apr 13;169(7):659–69.

85. Micha R, Mozaffarian D. Saturated Fat and Cardiometabolic Risk Factors, Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Fresh Look at the Evidence. *Lipids*. 2010 Mar 1;45:893–905.
86. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2–4):176–86.
87. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1601–13.
88. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014 Oct 1;13:154.
89. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials¹². *Am J Clin Nutr*. 2003 May 1;77(5):1146–55.
90. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, i sur. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2016 Oct;17(10):1001–11.
91. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, i sur. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13;166(3):285–93.
92. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992 Aug;56(2):320–8.
93. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, i sur. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):117–24.
94. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003 Oct;37(4):283–90.
95. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, i sur. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1483–92.
96. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;2006(4):CD003817.

97. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1523–8.
98. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>
99. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, i sur. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2884–7.
100. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, i sur. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):249–52.
101. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet Lond Engl*. 1994 Sep 3;344(8923):633–8.
102. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, i sur. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1583–92.
103. Go AS, Iribarren C, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Quertermous T, i sur. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):229–38.
104. Scharf M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, i sur. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Jul 24;104(4):387–92.
105. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):684–91.
106. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):926–33.
107. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, i sur. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001 Jan 16;103(2):276–83.

108. Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, i sur. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Nov;18(11):1671–8.
109. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001 Jul 4;286(1):64–70.
110. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, i sur. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002 Sep 17;106(12):1447–52.
111. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, i sur. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003 Apr 8;107(13):1750–6.
112. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, i sur. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1711–8.
113. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, i sur. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004 Sep 15;292(11):1307–16.
114. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, i sur. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001 Jun;7(6):687–92.
115. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1419–21.
116. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 2000 Dec;6(12):1399–402.
117. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Aug;36(2):427–31.
118. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, i sur. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Jun 19;363(9426):2015–21.
119. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, i sur. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998 Sep 1;98(9):839–44.

120. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994 Jun;89(6):2519–24.
121. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation*. 2009 Jan 6;119(1):131–8.
122. Laufs U, Liao JK. Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):526–8.
123. van Nieuw Amerongen GP, Vermeer MA, Nègre-Aminou P, Lankelma J, Emeis JJ, van Hinsbergh VW. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2803–9.
124. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP, AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):81–7.
125. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3172–7.
126. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation*. 2002 Apr 16;105(15):1756–9.
127. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2248–53.
128. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1294–304.
129. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010 Jan 1;105(1):69–76.
130. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982 Mar;23(3):466–73.
131. Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1991;11(4):816–26.

132. Cilla DD, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*. 1996 Jul;36(7):604–9.
133. Matalka MS, Ravnan MC, Deedwania PC. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The Alternate Day Versus Daily Dosing of Atorvastatin Study (ADDAS). *Am Heart J*. 2002 Oct;144(4):674–7.
134. Ferrer-García JC, Pérez-Silvestre J, Martínez-Mir I, Herrera-Ballester A. Alternate-day dosing of atorvastatin: effects in treating type 2 diabetic patients with dyslipidaemia. *Acta Diabetol*. 2006 Nov;43(3):75–8.
135. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, i sur. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):e468–95.
136. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf*. 2010 Mar 1;33(3):171–87.
137. Kasiske BL, Wanner C, O’Neill WC, National Lipid Association Statin Safety Task Force Kidney Expert Panel. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):82C–85C.
138. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 21;138(2):98–104.
139. Kim H, Lee H, Kim TM, Yang SJ, Baik SY, Lee SH, i sur. Change in ALT levels after administration of HMG-CoA reductase inhibitors to subjects with pretreatment levels three times the upper normal limit in clinical practice. *Cardiovasc Ther*. 2018 Jun;36(3):e12324.
140. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Skalkou A, Zografou I, Athyros VG. The potential role of statins in treating liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;12(4):331–9.
141. Riaz H, Khan AR, Khan MS, Rehman KA, Alansari SAR, Gheyath B, i sur. Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Controlled Trials on the Prevalence of Statin Intolerance. *Am J Cardiol*. 2017 Sep 1;120(5):774–81.
142. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, i sur. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jun 24;389(10088):2473–81.

143. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 1;69(11):1386–95.
144. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):617–8.
145. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585–90.
146. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58-71.
147. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res*. 2018 Jul 1;114(8):1073–81.
148. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):664–9.
149. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 1993 Mar;33(3):226–9.
150. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):96–103.
151. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403–14.
152. Scalvini T, Marocolo D, Cerudelli B, Sleiman I, Balestrieri GP, Giustina G. Pravastatin-associated myopathy. Report of a case. *Recenti Prog Med*. 1995 May;86(5):198–200.
153. al-Jubouri MA, Briston PG, Sinclair D, Chinn RH, Young RM. Myxoedema revealed by simvastatin induced myopathy. *BMJ*. 1994 Feb 26;308(6928):588.
154. Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, Patton D, Kiss A. Are statin medications safe in patients with ALS? *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2008 Aug;9(4):223–8.
155. Gotto AM. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):657–9.

156. Weismantel D, Danis P. Clinical inquiries. What laboratory monitoring is appropriate to detect adverse drug reactions in patients on cholesterol-lowering agents? *J Fam Pract.* 2001 Nov;50(11):927–8.
157. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med.* 2005 Jun;118(6):618–24.
158. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, *i sur.* Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation.* 2002 May 21;105(20):2341–6.
159. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3051–7.
160. He Y, Li X, Gasevic D, Brunt E, McLachlan F, Millenson M, *i sur.* Statins and Multiple Noncardiovascular Outcomes: Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 16;169(8):543–53.
161. Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, Laskey R, Vogt L, DeMicco DA, *i sur.* Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *Am J Cardiol.* 2014 Jun 15;113(12):2018–20.
162. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998 Mar 1;81(5):582–7.
163. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3016–9.
164. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med.* 2003 Sep 8;163(16):1926–32.
165. Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2004 Apr;97(4):229–35.
166. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, *i sur.* Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013 Nov 19;159(10):688–97.
167. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, *i sur.* HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jan 24;385(9965):351–61.

168. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *i sur.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 22;305(24):2556–64.
169. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, *i sur.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet Lond Engl.* 2010 Feb 27;375(9716):735–42.
170. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *i sur.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl.* 2016 Nov 19;388(10059):2532–61.
171. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM, *i sur.* Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med.* 2007 Oct 11;357(15):1477–86.
172. Heart Protection Study Collaborative Group *null.* Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011 Dec 10;378(9808):2013–20.
173. Pursnani A, Massaro JM, D’Agostino RB, O’Donnell CJ, Hoffmann U. Guideline-Based Statin Eligibility, Cancer Events, and Noncardiovascular Mortality in the Framingham Heart Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2927–33.
174. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
175. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581–90.
176. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *i sur.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111–88.
177. Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
178. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *i sur.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001–9.

179. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5;339(19):1349–57.
180. Cannon Christopher P., Braunwald Eugene, McCabe Carolyn H., Rader Daniel J., Rouleau Jean L., Belder Rene, i sur. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504.
181. Rahhal A, Khir F, Orabi B, Chbib S, Al-Khalaila O, Abdelghani MS, i sur. A Comparative Study of High-intensity Rosuvastatin Versus Atorvastatin Therapy Post-acute Coronary Syndrome Using Real-world Data. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Jul 1;47(7):100956.
182. Wei CR, Lakhdhir F, Rawat A, Isaak AK, Riaz A, Omari MA, i sur. Comparison of the Efficacy of Atorvastatin with Rosuvastatin in Preventing Cardiovascular Events Among Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Cureus [Internet]*. 2023 Dec 12 [cited 2024 May 6];15(12). Available from: <https://www.cureus.com/articles/214398-comparison-of-the-efficacy-of-atorvastatin-with-rosuvastatin-in-preventing-cardiovascular-events-among-patients-with-cardiovascular-disease-a-meta-analysis>
183. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1301–7.
184. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006 Jan 16;97(2A):33A-41A.
185. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, i sur. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 12;371(9607):117–25.
186. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, i sur. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):829–39.
187. Naci H, Bruggts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug;20(4):641–57.
188. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, i sur. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 4;372(9645):1231–9.

189. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, de Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, i sur. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):I–XLVII.
190. Lu S, Robyak K, Zhu Y. The CKD-EPI 2021 Equation and Other Creatinine-Based Race-Independent eGFR Equations in Chronic Kidney Disease Diagnosis and Staging. *J Appl Lab Med*. 2023 Sep 7;8(5):952–61.
191. Escofet Peris M, Alzamora MT, Valverde M, Fores R, Pera G, Baena-Díez JM, i sur. Long-Term Morbidity and Mortality after First and Recurrent Cardiovascular Events in the ARTPER Cohort. *J Clin Med*. 2020 Dec 16;9(12):4064.
192. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
193. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, i sur. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 2004 Aug 28;364(9436):771–7.
194. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, i sur. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015 Apr 11;385(9976):1397–405.
195. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, i sur. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 28;170(12):1024–31.
196. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, i sur. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008 Jul 1;102(1):6–11.
197. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Aoyama T, Ogawa Y, Murakami R, i sur. Effects of receipt of chronic statin therapy before the onset of acute myocardial infarction: a retrospective study in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Ther*. 2006 Nov;28(11):1812–9.
198. Chang SM, Yazbek N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2004 Jun;62(2):193–7.
199. Gottlieb S, Kolker S, Shlomo N, Matetzky S, Leitersdorf E, Segev A, i sur. Association between statin treatment and LDL-cholesterol levels on the rate of ST-elevation myocardial infarction among patients with acute coronary syndromes: ACS Israeli Survey (ACSIS) 2002-2010. *Int J Cardiol*. 2016 May 1;210:133–8.

200. Ndrepepa G, Fusaro M, King L, Cassese S, Tada T, Schömig A, i sur. Statin pretreatment and presentation patterns in patients with coronary artery disease. *Cardiol J*. 2013;20(1):52–8.
201. Weidmann L, Obeid S, Mach F, Shahin M, Yousif N, Denegri A, i sur. Pre-existing treatment with aspirin or statins influences clinical presentation, infarct size and inflammation in patients with de novo acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 15;275:171–8.
202. Trivi M, Henquin R, Costabel J, Conde D. Statin pretreatment and presentation patterns in patients with acute coronary syndromes. *J Xiangya Med [Internet]*. 2017 Aug 25 [cited 2024 May 13];2(8). Available from: <https://jxym.amegroups.org/article/view/4103>
203. Wibawa K, Dewangga R, Nastiti KS, Syah PA, Suhendiwijaya S, Ariffudin Y. Prior statin use and the incidence of in-hospital arrhythmia in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2023;75(1):9–16.
204. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840–4.
205. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, i sur. Effect of Previous Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2011 Aug;41(8):458–63.
206. Welsh P, Preiss D, Shah AS, McAllister D, Briggs A, Boachie C, i sur. Comparison Between High Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem*. 2018 Nov;64(11):1607–16.
207. Giuliani S, Dieplinger B, Mueller T. Head-to-head comparison of three different high-sensitivity cardiac troponin assays for early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction. *J Lab Precis Med [Internet]*. 2019 Feb 3 [cited 2024 May 13];4(0). Available from: <https://jlp.m.amegroups.org/article/view/4672>
208. Hallén J. Troponin for the Estimation of Infarct Size: What Have We Learned? *Cardiology*. 2012 May 2;121(3):204–12.
209. Bagai A, Huang Z, Lokhnygina Y, Harrington RA, Armstrong PW, Strony J, i sur. Magnitude of Troponin Elevation and Long-Term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients Treated With and Without Revascularization. *Circ Cardiovasc Interv [Internet]*. 2015 Jun [cited 2024 May 13];8(6). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002314>
210. Mohammad MA, Koul S, Smith JG, Noc M, Lang I, Holzer M, i sur. Predictive Value of High-Sensitivity Troponin T for Systolic Dysfunction and Infarct Size (Six Months) After ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1;122(5):735–43.

211. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Granger CB, i sur. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004 Jun 1;140(11):857–66.
212. de Carvalho Cantarelli MJ, Gioppato S, Castello HJ, Gonçalves R, Ribeiro EKP, de Freitas Guimarães JB, i sur. Impact of prior statin use on percutaneous coronary intervention outcomes in acute coronary syndrome. *Rev Bras Cardiol Invasiva Engl Ed.* 2015 Apr 1;23(2):108–13.
213. Bauer T, Böhm M, Zahn R, Jünger C, Koeth O, Gitt A, i sur. Effect of chronic statin pretreatment on hospital outcome in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Feb;53(2):132–6.
214. Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, i sur. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2013 Nov;14(11):807–14.
215. Koskinas KC, Zaugg S, Yamaji K, García-García HM, Taniwaki M, Klingenberg R, i sur. Changes of coronary plaque composition correlate with C-reactive protein levels in patients with ST-elevation myocardial infarction following high-intensity statin therapy. *Atherosclerosis.* 2016 Apr;247:154–60.
216. Ridker Paul M, Everett Brendan M., Thuren Tom, MacFadyen Jean G., Chang William H., Ballantyne Christie, i sur. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–31.
217. Yu JM, Chen WM, Chen M, Shia BC, Wu SY. Effects of Statin Dose, Class, and Use Intensity on All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals.* 2023 Mar 29;16(4):507.
218. Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* 2019 Dec;31 Suppl 2:16–27.
219. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846344/>
220. Marenzi G, Cosentino N, Cortinovis S, Milazzo V, Rubino M, Cabiati A, i sur. Myocardial Infarct Size in Patients on Long-Term Statin Therapy Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015 Dec 15;116(12):1791–7.
221. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, i sur. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(5):534–9.

222. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*. 1999 Jul 13;100(2):178–84.
223. Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Cox DA, Webb JG, Brodie BR, i sur. Predictors of Infarct Size After Primary Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction from Pooled Analysis from Four Contemporary Trials. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1;100(9):1370–5.
224. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, i sur. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 19;42(10):1739–46.
225. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, i sur. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3082–9.
226. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, i sur. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1475–84.
227. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, i sur. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet Lond Engl*. 2013 Feb 23;381(9867):639–50.
228. Gulati M, Burgess S. SYNTAXES, biomarkers and survival in complex coronary artery disease: the intervention of secondary prevention. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2022 Apr 22;17(18):1460–2.
229. Kreimer F, Schlettert C, Abumayyaleh M, Akin I, Hijazi MM, Hamdani N, i sur. The impact of diabetes mellitus on the outcome of troponin-positive patients with non-obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024 Feb 2;50:101350.
230. Kong M, Pei Z, Xie Y, Gao Y, Li J, He G. Prognostic factors of MINOCA and their possible mechanisms. *Prev Med Rep*. 2024 Mar 1;39:102643.
231. Meco JF, Pintó X, Escribà JM, Vela M, Jara F, Pallarés C, i sur. Cardiovascular risk factors associated with clinically isolated and diffuse atherosclerosis in Spanish patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 1998 Aug;28(8):643–50.
232. Farah I, Ahmed AM, Odeh R, Alameen E, Al-Khateeb M, Fadel E, i sur. Predictors of Coronary Artery Disease Progression among High-risk Patients with Recurrent Symptoms. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc*. 2018;19(2):45–8.
233. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of

- Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):558–65.
234. Lanza O, Cosentino N, Lucci C, Resta M, Rubino M, Milazzo V, i sur. Impact of Prior Statin Therapy on In-Hospital Outcome of STEMI Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2022 Sep 8;11(18):5298.
 235. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67–492.
 236. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, i sur. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Circulation* [Internet]. 2009 Jan 20 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.108.191305>
 237. Hara H, Kawashima H, Ono M, Takahashi K, Mack MJ, Holmes DR, i sur. Impact of preprocedural biological markers on 10-year mortality in the SYNTAXES trial. *EuroIntervention*. 2022 Apr 22;17(18):1477–87.
 238. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, i sur. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Aug 16 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800256>
 239. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, i sur. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Mar;145(9):e722–59.
 240. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, i sur. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
 241. Ramzy J, Andrianopoulos N, Roberts L, Duffy SJ, Clark D, Teh AW, i sur. Outcomes in patients with peripheral vascular disease following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2019 Oct 1;94(4):588–97.
 242. Roffi M, Radovanovic D, Iglesias JF, Eberli FR, Urban P, Pedrazzini GB, i sur. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Oct;9(7):748–57.
 243. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*. 2004 Sep;79(9):1113–8.

244. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, et al. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. *Circulation*. 2009 Aug 18;120(7):560–7.
245. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2864–72.
246. Sofat S, Chen X, Chowdhury MM, Coughlin PA. Effects of Statin Therapy and Dose on Cardiovascular and Limb Outcomes in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Sep 1;62(3):450–61.
247. Sigvant B, Hasvold P, Thuresson M, Jernberg T, Janzon M, Nordanstig J. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Oct 25;28(13):1426–34.
248. Brener SJ, Mehran R, Dangas GD, Ohman EM, Witzenbichler B, Zhang Y, et al. Relation of Baseline Hemoglobin Levels and Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY and Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials). *Am J Cardiol*. 2017 Jun 1;119(11):1710–6.
249. Yang Y, Huang Y. Association between serum hemoglobin and major cardiovascular adverse event in Chinese patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal*. 2021 Dec 10;36(1):e24126.
250. Leonardi S, Gragnano F, Carrara G, Gargiulo G, Frigoli E, Vranckx P, et al. Prognostic Implications of Declining Hemoglobin Content in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2;77(4):375–88.
251. Al-Hijji MA, Gulati R, Lennon RJ, Bell M, El Sabbagh A, Park JY, et al. Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions in Patients With Anemia Presenting With Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2018 Oct;93(10):1448–61.
252. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):341–50.
253. Kirtane AJ, Kelly CR. Clearing the Air on the “Smoker’s Paradox”*. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Mar 24 [cited 2024 May 18]; Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2015.01.012>
254. Iversen B, Jacobsen BK, Løchen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2013 Aug 1;28(8):659–67.

255. Jefferis BJ, Lawlor DA, Ebrahim S, Wannamethee SG, Feyerabend C, Doig M, i sur. Cotinine-assessed second-hand smoke exposure and risk of cardiovascular disease in older adults. *Heart Br Card Soc.* 2010 Jun;96(11):854–9.
256. Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW, Sager RV. Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am J Public Health Nations Health.* 1968 Aug;58(8):1329–47.
257. Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J.* 1985 Sep;110(3):535–41.
258. Sia CH, Ko J, Zheng H, Ho AFW, Foo D, Foo LL, i sur. Association between smoking status and outcomes in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Sci Rep.* 2021 Mar 19;11:6466.
259. Mukherjee JT, Beshansky JR, Ruthazer R, Alkofide H, Ray M, Kent D, i sur. In-hospital measurement of left ventricular ejection fraction and one-year outcomes in acute coronary syndromes: results from the IMMEDIATE Trial. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016 Aug 3;14(1):29.
260. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, i sur. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 2;39(1):30–6.
261. Zaret BL, Wackers FJTh, Terrin ML, Forman SA, Williams DO, Knatterud GL, i sur. Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II study. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul 1;26(1):73–9.
262. Sutton NR, Li S, Thomas L, Wang TY, de Lemos JA, Enriquez JR, i sur. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. *Am Heart J.* 2016 Aug;178:65–73.
263. Lei Z, Li B, Li B, Peng W. Predictors and prognostic impact of left ventricular ejection fraction trajectories in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Jun 1;34(6):1429–38.
264. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, i sur. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877–83.
265. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, i sur. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225–37.

266. Bugiardini R, Yoon J, Mendieta G, Kedev S, Zdravkovic M, Vasiljevic Z, i sur. Reduced Heart Failure and Mortality in Patients Receiving Statin Therapy Before Initial Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 24;79(20):2021–33.
267. Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, Blanch J, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, i sur. Effectiveness of Statins as Primary Prevention in People With Different Cardiovascular Risk: A Population-Based Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Oct;104(4):719–32.
268. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, i sur. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease [Internet]. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2016 [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600176>

11. BIOGRAFIJA

Nikola Kos rođen je 1989. godine u Puli. Završio je Osnovnu školu u Poreču i II. gimnaziju u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Tijekom studija nagrađen je Dekanovom nagradom. Nakon završenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* i položenog stručnog ispita 2015. godine, radio je kao liječnik u Zavodu za hitnu medicinu Istarske županije. Specijalizaciju iz kardiologije započeo je iste godine u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice*, a specijalistički ispit položio je 2021. godine. Trenutno je zaposlen na Zavodu za bolesti krvnih žila Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*. Uže područje profesionalnog i znanstvenog rada su mu bolesti krvnih žila te intervencije na koronarnim i perifernim arterijama. Aktivno sudjeluje na domaćim i međunarodnim kongresima te redovito pohađa edukacije iz interventne kardiologije, angiologije i oslikavanja srca i perifernih žila. Autor je i koautor više znanstvenih radova koji su indeksirani u bazi Web of Science. 2021. godine obranio je temu doktorske disertacije na Poslijediplomskom doktorskom studiju Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Sudjeluje u izvođenju nastave na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u kolegiju Temelji liječničkih umijeća i modulu Hitna medicina te na kolegijima Fundamentals of Medical Skills i Emergency Medicine na Medical Studies in English. Osim medicine, 2010. godine diplomirao je i klavir na Muzičkoj akademiji Sveučilišta u Zagrebu.