

# Utjecaj visoke doze statina primijenjene u prva 24 sata nakon akutnoga koronarnoga sindroma na kliničke ishode i reaktivnost trombocita

---

Pavasović, Saša

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:689515>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Saša Pavasović**

**Utjecaj visoke doze statina primijenjene  
u prva 24 sata nakon akutnoga  
koronarnoga sindroma na kliničke ishode  
i reaktivnost trombocita**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Saša Pavasović**

**Utjecaj visoke doze statina primijenjene  
u prva 24 sata nakon akutnoga  
koronarnoga sindroma na kliničke ishode  
i reaktivnost trombocita**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb te financirana od strane Hrvatske zaklade za znanost.

Voditelj rada: akademik Davor Miličić

U prvom redu želim se zahvaliti mentoru akademiku Davoru Miličiću. Kao mentor, predstojnik Klinike za bolesti srca i krvnih žila te potpredsjednik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti pružao je potporu svim vrstama znanstvenog i stručnog usavršavanja. Hvala mu na strpljenju i pomoći koju mi je pružio u osmišljavanju i provedbi istraživanja koje čini osnovu ove disertacije.

Također zahvaljujem profesoru Raffaeleu Bugiardiniu i njegovom timu sa Sveučilišta u Bologni na suradnji i pruženoj pomoći.

Zahvaljujem i svim članovima Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb koji su na bilo koji način pomogli u provedbi ove disertacije, a posebno kolegama doc. Juri Samardžiću i Marijanu Pašaliću.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori i razumijevanju, a pogotovo svojoj zaručnici Ivani.

# SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica .....	V
1. UVOD .....	1
1.1 Koronarne arterije .....	1
1.2 Ishemijska bolest srca.....	2
1.3 Ateroskleroza.....	3
1.3.1 Aterosklerotska bolest koronarnih arterija .....	4
1.4 Akutni koronarni sindrom .....	8
1.4.1 Akutni infarkt miokarda .....	10
1.4.2 STEMI.....	10
1.4.3 NSTEMI .....	11
1.5 Epidemiologija ishemijske bolesti srca .....	12
1.6 Liječenje akutnog koronarnog sindroma.....	14
1.6.1 Revaskularizacija koronarnih krvnih žila.....	14
1.6.2 Antiishemijska terapija .....	18
1.6.3 Antikoagulacijska terapija.....	19
1.6.4 Antiagregacijska terapija .....	21
1.6.5 Inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze .....	27
1.7 Agregacija trombocita – putevi aktivacije i mjerenje .....	31
2. HIPOTEZA.....	35
3. CILJEVI RADA.....	36
4. ISPITANICI I METODE .....	38
4.1 Međunarodni registar akutnog koronarnog sindroma (ISACS-CT) .....	38

4.2	Ispitivanje reaktivnosti trombocita u različitim srčanožilnim bolestima (SPARELIFE-CVD)	38
4.3	Bolesnici .....	39
4.4	Elektrokardiografija .....	45
4.5	Koronarografija i perkutana koronarna intervencija .....	45
4.6	Uzorkovanje krvi za određivanje agregacije trombocita.....	46
4.7	Mjerenje reaktivnosti trombocita.....	47
4.8	Statistička obrada .....	48
5.	REZULTATI .....	50
5.1	Demografski podaci bolesnika .....	50
5.2	Angiografske osobine u bolesnika.....	53
5.3	Klinički ishodi .....	55
5.4	Demografske i angiografske osobitosti u podskupini bolesnika u kojoj je mjerena reaktivnosti trombocita.....	75
5.5	Klinički ishodi u podskupini bolesnika u kojih je mjerena reaktivnost trombocita ...	79
5.6	Testovi reaktivnosti trombocita.....	81
6.	RASPRAVA .....	89
7.	ZAKLJUČAK .....	97
8.	SAŽETAK .....	98
9.	SUMMARY .....	99
10.	POPIS LITERATURE .....	100
11.	BIOGRAFIJA.....	122

# Popis oznaka i kratica

ACS.....	(eng. <i>acute coronary syndrome</i> )/akutni koronarni sindrom
ADP .....	(eng. <i>adenosine diphosphate</i> )/adenozin difosfat
AF .....	(eng. <i>atrial fibrillation</i> )/fibrilacija atriya
AMI .....	(eng. <i>acute myocardial infarction</i> )/akutni infarkt miokarda
ATP.....	(eng. <i>adenosine triphosphate</i> )/adenozin trifosfat
BMS.....	(eng. <i>bare metal stent</i> )/obični metalni stent
CABG .....	(eng. <i>coronary artery bypass graft</i> )/aortokoronarno premoštenje
CAD .....	(eng. <i>coronary artery disease</i> )/bolest koronarnih arterija
cAMP.....	(eng. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> )/ciklički adenzin monofosfat
CI .....	(eng. <i>confidence interval</i> )/interval pouzdanosti
CK-MB .....	(eng. <i>creatin kinase myocardial band</i> )/kreatin kinaza izoenzim MB
COREA-AMI.....	(eng. <i>Convergent Registry of Catholic and Chonnam University for Acute myocardial infarction</i> )/registar akutnog koronarnog sindroma Sveučilišta Chonnam
COX - 1 .....	(eng. <i>cyclooxygenase - 1</i> )/ciklooksigenaza-1
CVI.....	(eng. <i>cerebrovascular insult</i> )/cerebrovaskularni inzult
CYP3A.....	citokrom P450-3A
DA .....	desni atrij
DAPT .....	(eng. <i>dual antiplatelet therapy</i> )/dvojna antiagregacijska terapija
DES.....	(eng. <i>drug eluting stent</i> )/stent koji luči lijek
DV .....	desni ventrikul
EKG .....	elektrokardiogram
ESC .....	(eng. <i>European society of cardiology</i> )/Europsko kardiološko društvo
EU .....	Europska unija

Euro Heart Survey ACS.....(eng. *European Heart Survey of Acute Coronary Syndromes*)/Europska studija akutnog koronarnog sindroma

FMC.....(eng. *first medical contact*)/prvi kontakt s liječnikom

GRACE .....(eng. *Global Registry of Acute Coronary Events*)/globalni registar akutnih koronarnih događaja

HDL-C .....(eng. *high density lipoprotein cholesterol*)/lipoprotein visoke gustoće - kolesterol

HMG-CoA .....3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A

HR .....(eng. *hazard ratio*)/omjer hazarda

hsTnT .....(eng. *high sensitivity troponin T*)/visoko osjetljivi troponin T

IPW .....(eng. *Inverse propensity of weighting*)/ponderiranje temeljem inverznog faktora

ISACS-CT....(eng. *International survey of acute coronary syndromes in transitional countries*)/Međunarodni registar akutnog koronarnog sindroma

KAMIR .....(eng. *Korean Acute myocardial infarction registry*)/Korejski registar akutnog koronarnog sindroma

KNN.....(eng. *k nearest neighbor*)/k najbliži susjed

KOPB ..... *kronična opstruktivna plućna bolest*

LAD.....(eng. *left anterior descending coronary artery*)/lijeva koronarna arterija

LBBS.....(eng. *left bundle branch block*)/blok lijeve grane

LCx .....(eng. *left circumflex coronary artery*)/cirkumfleksna arterija

LDL .....(eng. *low-density lipoproteins*)/lipoprotein niske gustoće

LDL-C.....(eng. *low-density lipoprotein cholesterol*)/lipoprotein niske gustoće - kolesterol

LMCA .....(eng. *left main coronary artery*)/deblo lijeve koronarne arterije

LMWH.....(eng. *low molecular weight heparin*)/niskomolekularni heparin

LV ..... *lijevi ventrikul*

LVEF .....(eng. *left ventricular ejection fraction*)/ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

MACE .....(eng. *major adverse cardiovascular events*)/veliki neželjeni kardiovaskularni događaji

NRMI 4.....(eng. *National Registry of Myocardial Infarction*)/nacionalni registar infarkta miokarda

NSTE-ACS .....(eng. *non-ST segment elevation acute coronary syndrome*)/akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta



NSTEMI ..... (eng. *non-ST-elevation myocardial infarction*)/infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

OR ..... (eng. *odds ratio*)/omjer izgleda

PAR-1 ..... (eng. *protease activated recepto*)/receptor aktiviran proteazama

PCI ..... *perkutana koronarna intervencija*

PD ..... (eng. *posterior descending artery*)/stražnja silazna arterija

RBBB ..... (eng. *right bundle branch block*)/blok desne grane

RCA ..... (eng. *right coronary artery*)/desna koronarna arterija

RCT ..... (eng. *randomized controlled trials*)/randomizirana kontrolirana studija

SPARELIFE-CVD ..... (eng. *Studies on Platelet Reactivity Levels in Diferent Cardiovascular Diseases*)/ispitivanje reaktivnosti trombocita u različitim srčanožilnim bolestima

STEMI ..... (eng. *ST-elevation myocardial infarction*)/infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta

TGF- $\beta$  ..... (eng. *transforming growth factor beta*)/transformirajući faktor rasta

TIA ..... (eng. *transient ischemic attack*)/prolazni ishemijski napad

TIMI ..... (eng. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)/tromboliza u infarku miokarda

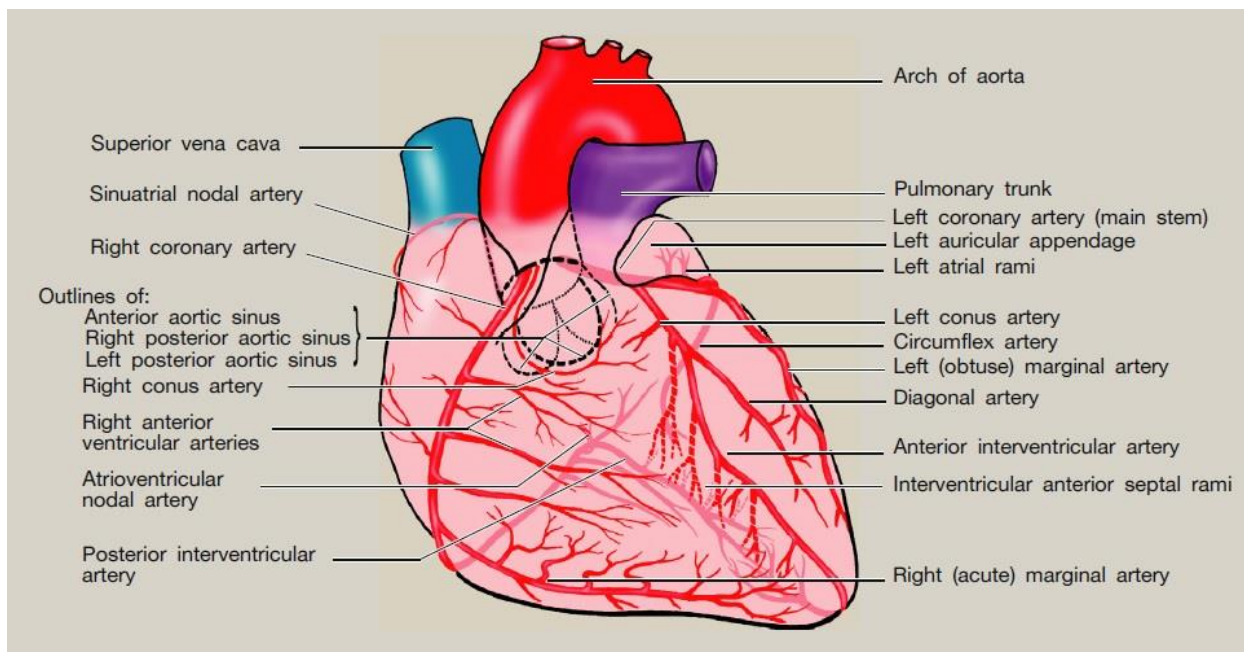
UA ..... (eng. *unstable angina*)/nestabilna angina

UFH ..... (eng. *unfractionated heparin*)/nefrakcionirani heparin

# 1. UVOD

## 1.1 Koronarne arterije

Sustav koronarnih arterija započinje izlaskom debla lijeve koronarne arterije (LMCA – eng. left main coronary artery) i desne koronarne arterije (RCA – eng. right coronary artery) iz lijevog i desnog sinusa korijena aorte. Ubrzo nakon odvajanja od aorte LMCA se dijeli na lijevu prednju silaznu koronarnu arteriju (LAD – eng. left anterior descending coronary artery) koja nastavlja svoj tijek kroz prednju interventrikularnu brazdu i cirkumfleksnu koronarnu arteriju (LCx – eng. left circumflex coronary artery) koja svoj tijek nastavlja atrioventrikularnom brazdom prema straga. LAD daje ogranke koji pružaju krvnu opskrbu prednje strane interventrikularnog septuma te anteriorne, lateralne i apikalne stijenke lijevog ventrikula (LV). LCx daje ogranke koji pružaju krvnu opskrbu lateralne, posteriorne i inferiorne stijenke LV-a. RCA, koja nastavlja svoj tijek kroz desnu atrioventrikularnu brazdu, pruža krvnu opskrbu desnog atrija (DA), desnog ventrikula (DV) te inferoposteriorne dijelove LV-a, kod 60% populacije opskrbljuje sinuatrijski čvor, a kod 90% populacije i atrioventrikularni čvor. Kod 90% populacije posteriorna descendenta koronarna arterija (PD – eng. posterior descending artery) je ogranak RCA te svoj tijek nastavlja kroz stražnju interventrikularnu brazdu i pruža krvnu opskrbu inferiornom dijelu interventrikularnog septuma. Ova arterija kod preostalih 10% populacije predstavlja ogranak LCx-a. Ove glavne koronarne arterije predstavljaju glavni dio opskrbe miokarda krvlju i daju ogranke čija anatomija varira od osobe do osobe dajući veliki broj „normalnih“ varijanti. Venski sustav u većem dijelu svog toka prati arterijski te se u atrioventrikularnoj brazdi ulijeva u koronarni sinus i potom u desni atrij (slika 1) (2, 3).



Slika 1. Ilustracija površinske anatomije srca prema Mahadevan V. *Anatomy of the Heart (2)* (uz dopuštenje Elseviera ©).

## 1.2 Ishemijska bolest srca

Do ishemije miokarda dolazi u uvjetima poremećaja između ponude i potražnje kisika i drugih nutrijenata te potreba miokarda za navedenim tvarima. Protok krvi kroz koronarne arterije može biti smanjen zbog mehaničke opstrukcije uzrokovane ateromom, trombozom, spazmom, embolusom, ili arteritisom koronarnih krvnih žila (npr. uzrokovanim sistemskim lupusom). Osim navedenog, uzroci smanjene dostupnosti oksigenizirane krvi mogu biti i anemija, karboksihemoglobinemija i hipotenzija. Ishemija može biti uzrokovana i povećanom potražnjom miokarda za kisikom u stanjima poput povećanog srčanog minutnog volumena (npr. kod hipertireoze) ili hipertrofije miokarda (npr. kod aortne stenoze ili dugotrajne nekontrolirane hipertenzije).

Najčešći uzrok ishemijske bolesti srca je opstruktivna bolest koronarnih arterija odnosno koronarna arterijska bolest (CAD – eng. coronary artery disease) uzrokovana aterosklerozom koronarnih krvnih žila. Kliničke manifestacije CAD-a mogu biti (4, 5):

- stabilna angina
- akutni koronarni sindrom
- srčano popuštanje
- aritmije
- nagla srčana smrt
- nijema ishemija.

### 1.3 Ateroskleroza

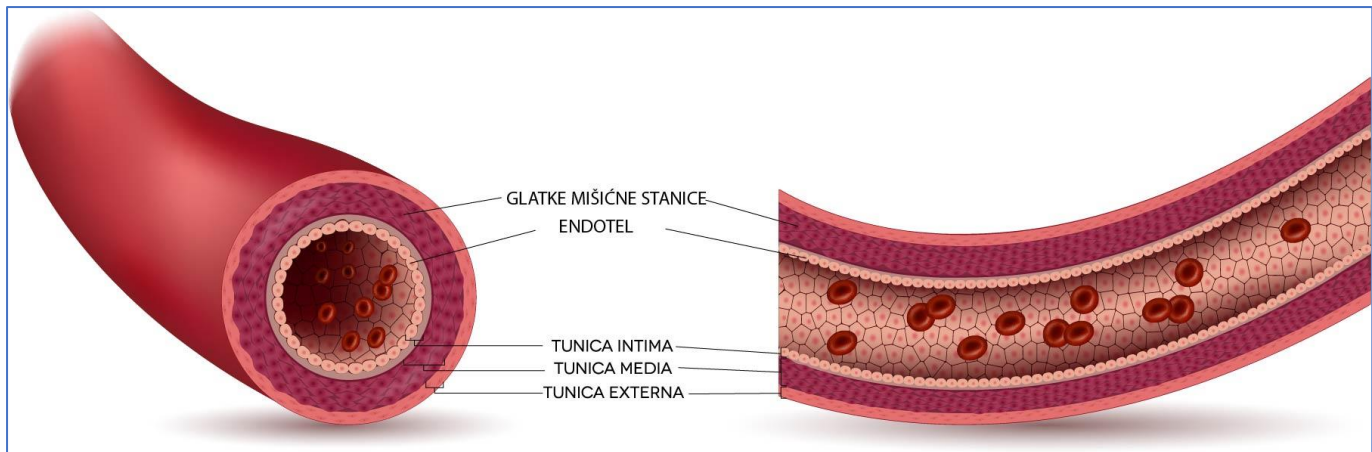
Arterioskleroza je generalizirana progresivna arterijska bolest povezana s ukrućivanjem stijenki krvnih žila, lokaliziranim suženjem lumena arterija i aneurizmama. Ateroskleroza je vrsta arterioskleroze karakterizirana nastankom lipidima bogatih ateroma u stijenkama krvnih žila. (6). S obzirom da ateroskleroza predstavlja dominantni uzrok ishemijske kardiovaskularne bolesti i ishemijske cerebrovaskularne bolesti, ona je vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u razvijenim zemljama (7). Ateroskleroza je upalni proces koji se odvija u intimi krvnih žila, a potenciran je aktiviranim endotelom i glatkim mišićnim stanicama arterija (slika 2) (8). Osim ovih čimbenika, još jedan ključni sudionik procesa ateroskleroze su makrofazi koji otpuštaju faktore rasta i citokine te time utječu na stanične signalne puteve i interakciju s lipidima (9, 10). Ostali čimbenici koji igraju važnu ulogu u procesu patogeneze ateroskleroze su: promjene u metabolizmu lipida (ponajviše u oksidaciji lipoproteina), povećana permeabilnost endotela za lipoproteinske komplekse, ozljeda endotela uzrokovana turbulentnim protokom krvi te posljedično tome aktivacija koagulacijske kaskade koja rezultira trombozom (slika 3) (11).

Cijeli proces ateroskleroze započinje disfunkcijom endotela koja dovodi do povećane permeabilnosti i nakupljanju lipida u stijenkama krvnih žila. Potom nakupljene lipide fagocitiraju makrofazi koji se pretvaraju u lipidima bogate pjenušave stanice. U ovoj fazi navedene promjene makroskopski izgledaju poput masnih pruga u stijenkama krvnih žila (slika 4). Nastavkom procesa dolazi do nakupljanja lipida u vanstaničnom prostoru što također stimulira otpuštanje citokina i transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- $\beta$  – eng. transforming growth factor beta) koje pogoduje daljnjem nakupljanju makrofaga kao i migraciji i proliferaciji stanica glatkih mišića. Rezultat ovih procesa je nastanak subendotelnog plaka s fibroznom kapom čiji sastavni dijelovi su stanice glatkog mišića okružene vezivom te unutarstaničnim i vanstaničnim lipidima (5).

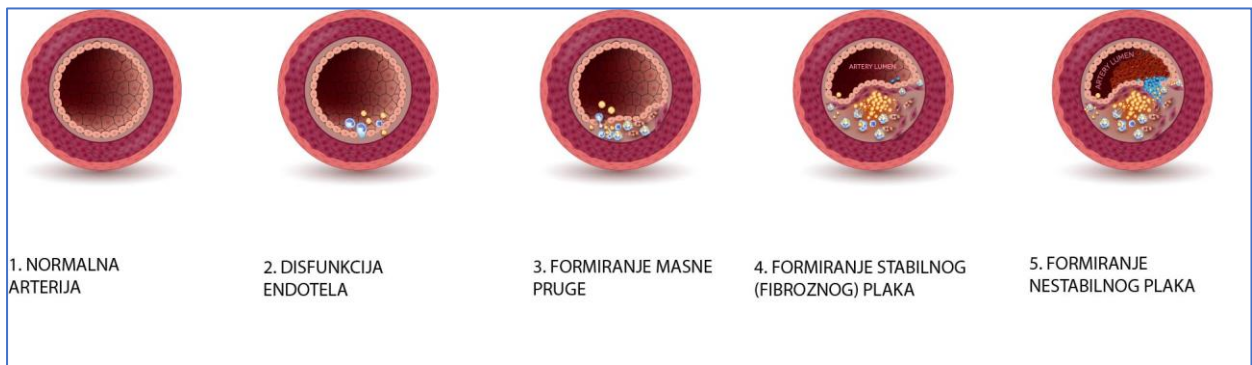
Ovaj fibrozni plak može nastaviti polagani rast te tako postupno smanjivati slobodni lumen krvne žile (slika 5) ili može postati nestabilan, dovesti do tromboze te nagle opstrukcije lumena (slika 6) (5).

### 1.3.1 Aterosklerotska bolest koronarnih arterija

Kada govorimo o aterosklerotskim promjenama koronarnih arterija, sporo progredirajuće stenoze epikardnih arterija mogu dovesti do potpune okluzije krvnih žila, no rijetko izazivaju akutni infarkt miokarda (vjerojatno zbog toga što se tijekom vremena, osim razvoja okluzije, paralelno razvija i mreža kolateralnih krvnih žila) (12, 13). Tijekom razvoja i progresije aterosklerotskih plakova može doći do nagle promjene na način da dođe do rupture ili erozije fibrozne kape plaka (slika 6). Plakovi skloni ovakvoj transformaciji su obično neopstruktivni te se nalaze na mjestima grananja ili zavojima koronarnih krvnih žila (14-18). Osnovni mehanizam koji dovodi do ovih promjena u koronarnim krvnim žilama je sustavna upala (19).

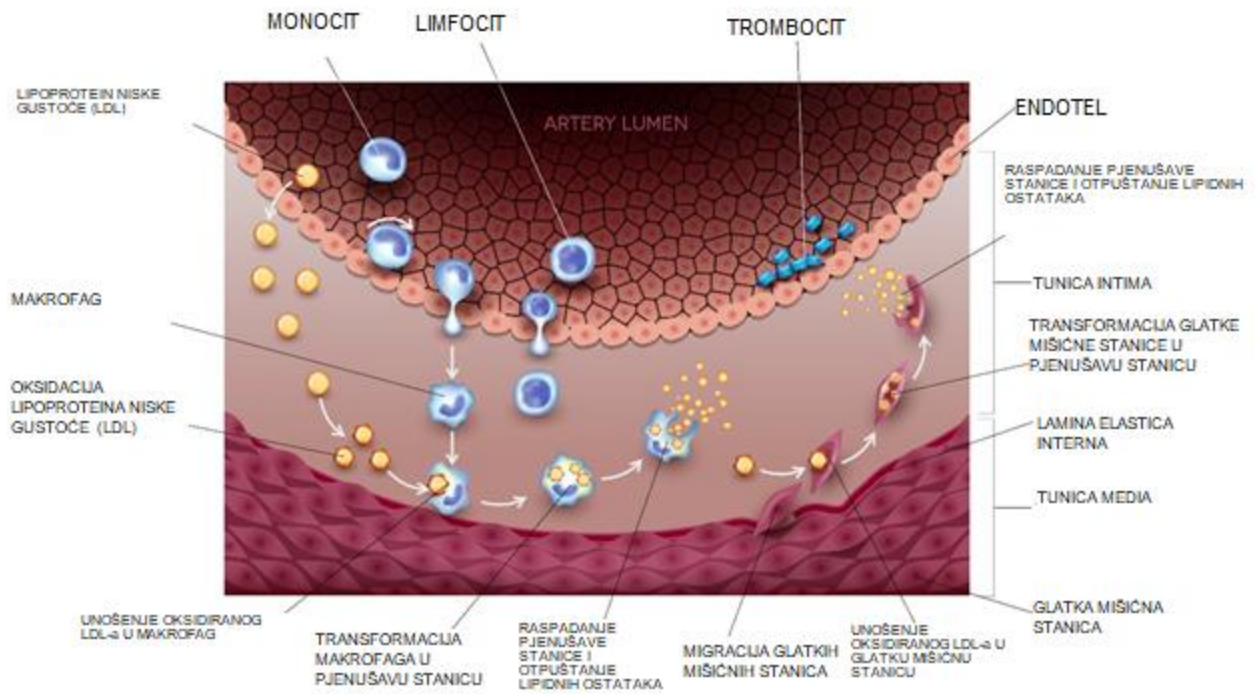


Slika 2. Građa krvne žile (uz dopuštenje Depositphotos EU)



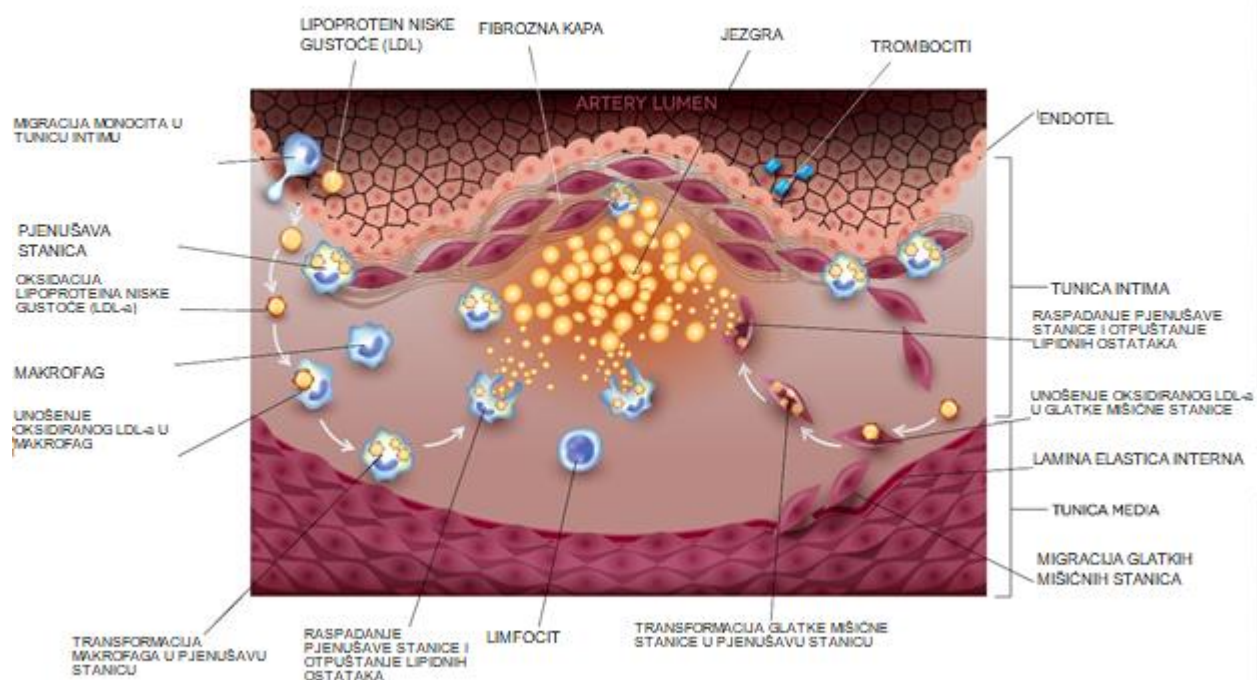
Slika 3. Proces ateroskleroze (uz dopuštenje Depositphotos EU)

## FORMIRANJE MASNE PRUGE U TUNICI INTIMI ARTERIJE



Slika 4. Proces nastanka masne pruge u stijenci krvne žile (uz dopuštenje Depositphotos EU)

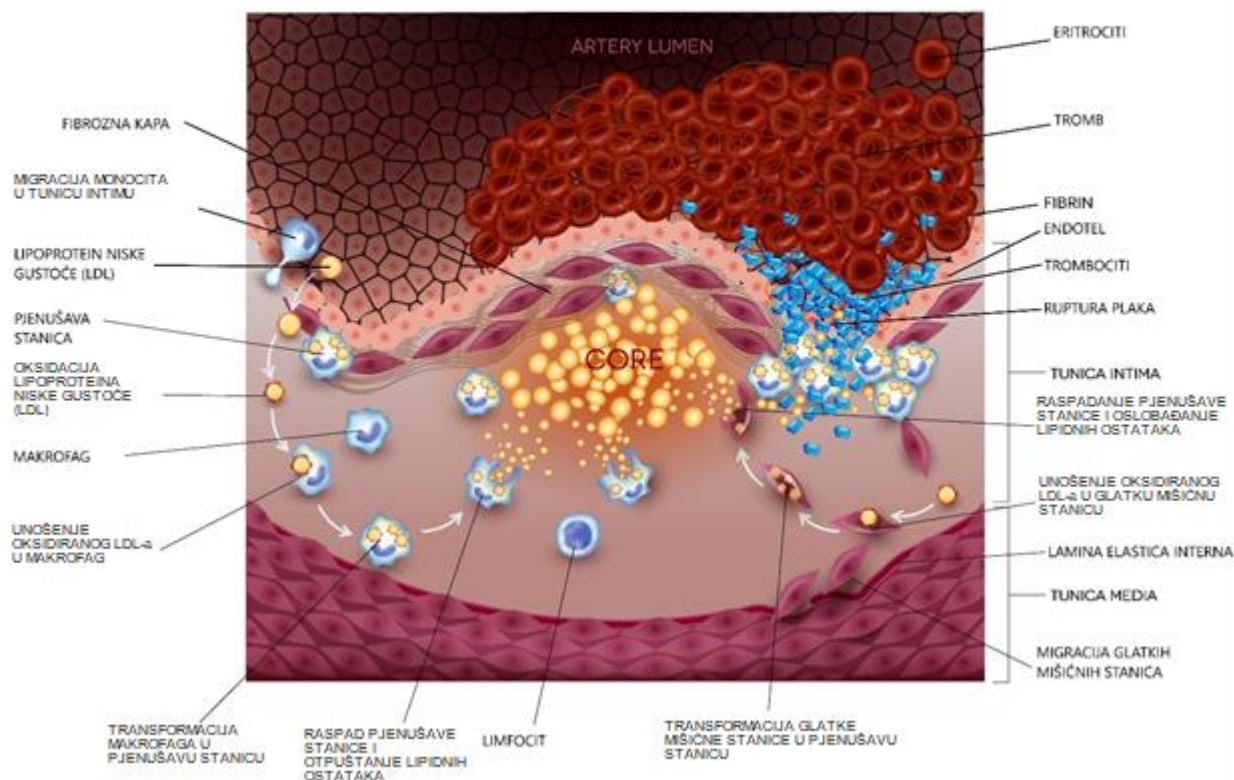
## FORMIRANJE STABILNOG PLAKA



Slika 5. Proces nastanka stabilnog (fibroznog) plaka (uz dopuštenje Depositphotos EU)



## FORMIRANJE NESTABILNOG PLAKA



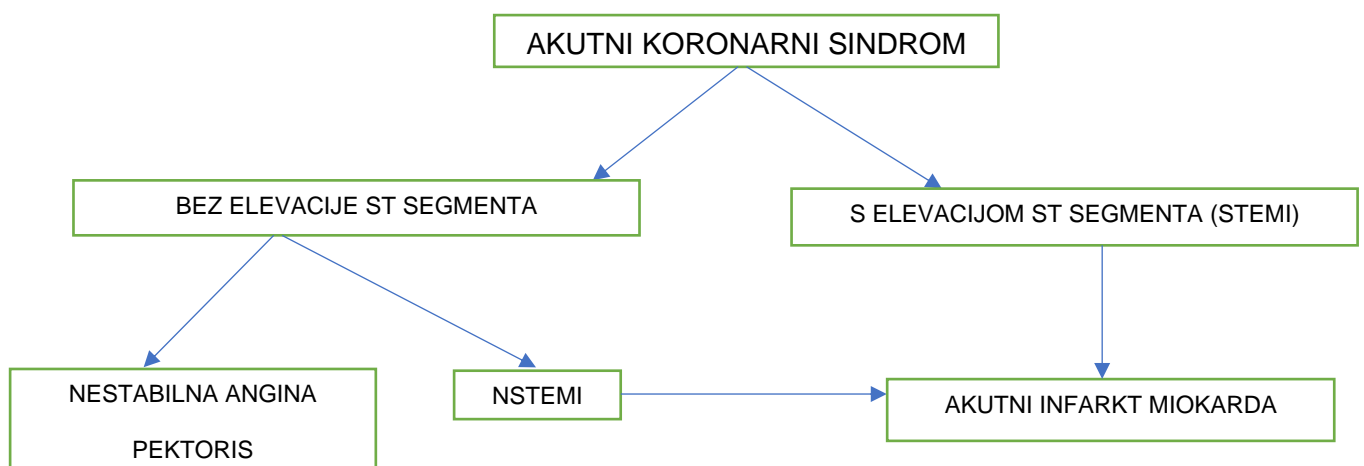
Slika 6. Proces nastanka nestabilnog plaka (uz dopuštenje Depositphotos EU)

### 1.4 Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom (ACS – eng. acute coronary syndrome) je zajednički naziv za nekoliko potencijalno životno ugrožavajućih stanja povezanih s akutnom ishemijom ili nekrozom koji su rezultat naglog smanjenja protoka kroz krvne žile srca najčešće uzrokovanog akutnom trombozom proizašlom iz ruptуре ili erozije aterosklerotskog plaka. ACS uključuje akutni infarkt miokarda i nestabilnu anginu pectoris (UA – eng. unstable angina) (slika 7). Akutni infarkt miokarda (AMI – eng. acute myocardial infarction) uključuje infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI – eng. ST-elevation myocardial infarction) i infarkt miokarda

bez elevacije ST segmenta (NSTEMI – eng. non-ST-elevation myocardial infarction). Osnovna razlika između akutnog infarkta miokarda i UA-e je u činjenici da kod AMI-a za razliku od UA-e dolazi do okluzije koronarne arterije te posljedično tome i nekroze miokarda što dovodi do porasta serumskog troponina i/ili kreatin kinaze MB (CK-MB – eng. creatin kinase myocardial band). Najčešća klinička prezentacija ACS-a je novonastala bol u prsima koja se može širiti u ruke, vrat ili donju čeljust. Ta bol može biti praćena preznojavanjem, nedostatkom zraka, mučninom, umorom ili sinkopom. Bol može započeti u mirovanju ili nakon fizičke aktivnosti. Iako navedeno predstavlja najčešću prezentaciju navedenog stanja, mogući su i drugi simptomi poput dispepsije ili nedostatka zraka koji nije praćen bolovima u prsima (pogotovo kod bolesnika s komorbiditetima poput dijabetesa, demencije ili kroničnog bubrežnog popuštanja).

Kada govorimo o razlici između ova tri podentiteta ACS-a, ona se temelji na promjenama u elektrokardiogramu (EKG-u), kliničkoj slici i vrijednostima kardioselektivnih enzima troponina T ili troponina I. Važnost podjele na ove podentitete ne leži u razlici u prezentaciji i nalazima dijagnostičkih pretraga, već u tome što se strategija liječenja bolesnika, razvoj komplikacija i prognoza kliničkog ishoda razlikuju za svaki od ovih kliničkih podentiteta (1, 20-23).



Slika 7. Akutni koronarni sindrom podjela prilagođeno prema Antman E. i sur. Myocardial infarction redefined (1)

(uz dopuštenje Elseviera ©)

### 1.4.1 Akutni infarkt miokarda

Sukladno zapisu EKG-a bolesnici se kategoriziraju u dvije skupine:

1. bolesnici s novonastalom ST elevacijom u dva konsekutivna odvoda ili novonastalim blokom grane s ishemijskim uzorkom repolarizacije – STEMI,
2. bolesnici bez navedenih promjena u zapisu EKG-a – NSTEMI (24).

Unutarbolnička smrtnost od akutnog infarkta miokarda se kreće oko 7,5% kod žena i 3,9% kod muškaraca (25).

### 1.4.2 STEMI

Infarkt miokarda sa ST elevacijom je klinički entitet definiran karakterističnim simptomima ishemije miokarda uz parazitirajuću elevaciju ST spojnice na EKG-u i posljedični porast markera nekroze miocita (26). Klinički značajna ST elevacija je definirana kao novonastala elevacija ST segmenta u 2 konsekutivna odvoda  $\geq 1$  mm u svim odvodima osim odvodima V2 i V3 gdje se značajnom ST elevacijom smatra:  $\geq 2$  mm u muškaraca  $\geq 40$  godina,  $\geq 2,5$  mm u muškaraca  $< 40$  godina ili  $\geq 1,5$  mm u žena bez obzira na dob (23). Osim navedenog, bolesnici s kliničkim simptomima akutnog infarkta miokarda, blokom lijeve grane (LBBB – eng. left bundle branch block), blokom desne grane (RBBB – eng. right bundle branch block) ili radom ventrikulskog elektrostimulatora se također shvaćaju kao bolesnici sa ST elevacijom s obzirom da navedena stanja mogu maskirati ST elevaciju u zapisu EKG-a. U rijetkim slučajevima u vrlo ranoj fazi ovog kliničkog entiteta moguće je vidjeti hiperakutne T valove koji prethode ST elevaciji (27). Vrlo je važno što ranije postaviti dijagnozu akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom jer svako odgađanje koje produžuje vrijeme ishemije ima značajni negativni utjecaj na klinički ishod (28, 29). Osim vremena prezentacije, i drugi čimbenici poput dobi bolesnika, spola, povijesti ishemijske bolesti srca, komorbiditeta (šećerna bolest, kronična bubrežna

bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, psihološki poremećaji), sistolička funkcija lijeve klijetke, kategorija po Killipu te metoda liječenja također utječu na kliničke ishode (27). Killipova klasifikacija pruža dodatnu stratifikaciju bolesnika prema kliničkom stanju u trenutku prezentacije, a dijele se na četiri kategorije (I-IV) (bolesnici s nižom Killipovom klasom imaju bolju prognozu) (30):

- Killip I – bolesnici bez znakova popuštanja srca
- Killip II – auskultacijski prisutne kreptacije na plućima, naglašene vratne vene ili čujan ton S3 nad prekordijem
- Killip III – plućni edem
- Killip IV – kardiogeni šok.

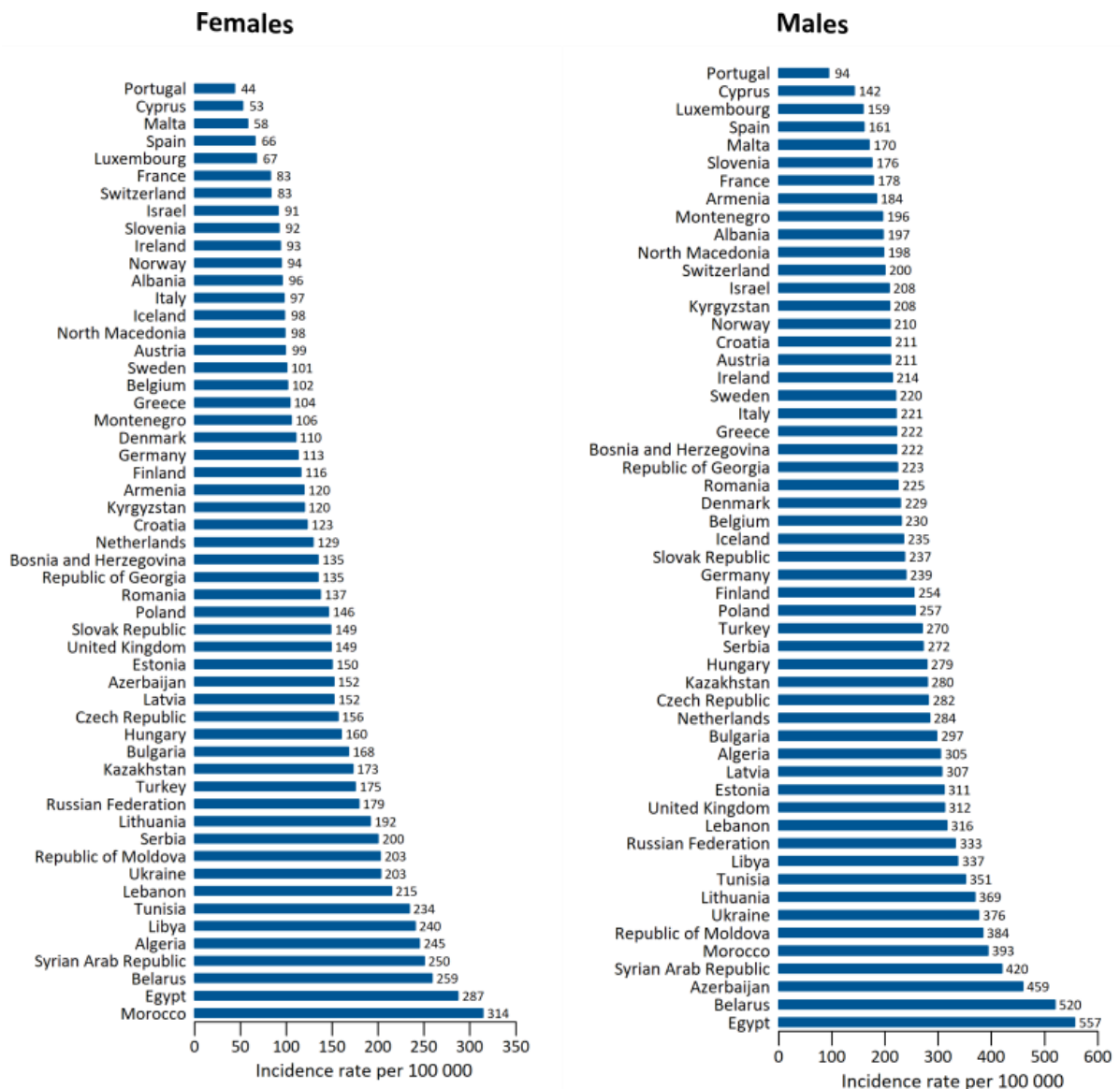
### 1.4.3 NSTEMI

Za razliku od STEMI, karakteristika ovog kliničkog entiteta je odsutnost kontinuirane elevacije ST spojnice u zapisu EKG-a, a dodatno se razlikuje od UA-e po povišenim vrijednostima markera nekroze miokarda (31). Za postavljanje dijagnoze NSTEMI potrebno je imati odgovarajuću kliničku sliku te povišenu vrijednost kardioselektivnih enzima. UA i NSTEMI su vrlo slični entiteti, ali se razlikuju u ozbiljnosti prezentacije. Kod NSTEMI ishemija miokarda je dovoljno ozbiljna da dovodi do oštećenja stanica te posljedično tome povišenja kardioselektivnih enzima (32). Najčešća prezentacija NSTEMI je bol u prsima u obliku pritiska koja se javlja u mirovanju ili minimalnom naporu te je trajanja > 10 minuta (33). Bol najčešće započinje retrosternalno te se može širiti u jednu ruku, obje ruke, vrat ili čeljust. Bol se također može javiti u ovim dijelovima neovisno o bolovima u prsima. Bolesnici se također mogu prezentirati s preznojavanjem, zaduhom, mučninom, bolovima u trbuhu ili sinkopom. Najčešći ekvivalent ovim simptomima koji se može javiti u ovih bolesnika je neobjašnjiva novonastala zaduha u naporu. Rjeđi simptomi koji se mogu javiti su: mučnina i povraćanje te neobjašnjiv umor. Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost da se radi o NSTEMI su: starija dob, muški spol,

obiteljska anamneza značajna za ishemijsku bolest srca, prisutnost periferne arterijske bolesti, dijabetes, bubrežna insuficijencija, infarkt miokarda u anamnezi i prijašnje epizode revaskularizacije miokarda (32, 34).

## 1.5 Epidemiologija ishemijske bolesti srca

Ishemijska bolest srca predstavlja vodeći uzrok smrti u Europi i odgovorna je za 862 tisuće smrti godišnje (19% svih smrti) među muškarcima i 877 tisuća (20% svih smrti) među ženama svake godine (podaci za 2017.). Kada govorimo o Europskoj uniji (EU) ishemijska bolest srca je odgovorna za 335 tisuća smrti (14% svih smrti) u muškaraca i 297 tisuća smrti (12% svih smrti) među ženama (podaci za 2017.). Ako se spustimo na razinu pojedine zemlje Europe, postoje značajne varijacije među pojedinim zemljama. Navedeno je vidljivo između zemalja članica EU i zemalja koje to nisu. Smrtnost ishemijske bolesti srca varira od 77/100 000 u Francuskoj do 700/100 000 u Litvi među muškarcima i 32/100 000 u Francuskoj do 429/100 000 u Litvi među ženama (podaci za 2017.) (35). Hrvatska se smjestila negdje na sredinu te ljestvice, ali iznad prosjeka EU-a s 4 963 umrla muškarca od ishemijske bolesti srca u 2017. (19,2% svih smrti) i 6 106 umrle žene od ishemijske bolesti srca u 2017. (22,1% svih smrti) u 2017. (36). Kada govorimo o incidenciji ishemijske bolesti srca, ona je prema podacima za 2017. u Europi varirala od 44/100 000 među ženama u Portugalu do 259/100 000 u Bjelorusiji. Kod muškaraca se incidencija kretala od 94/100 000 u Portugalu do 520/100 000 u Bjelorusiji. U Hrvatskoj je incidencija u 2017. iznosila 123/100 000 među ženama i 211/100 000 među muškarcima (slika 8) (37).



Slika 8. Incidencija ishemijske bolesti srca među muškarcima i ženama standardizirana prema dobi za 2017. godinu prema „European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019“ (37) (uz dopuštenje Oxford University Press ©)

## 1.6 Liječenje akutnog koronarnog sindroma

Više čimbenika utječe na pristup zbrinjavanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Vodeći čimbenik u odabiru pristupa je vrsta ACS, odnosno je li riječ o STEMI ili NSTEMI, a osim navedenog na terapijski pristup također utječu i dodatni čimbenici poput kliničke slike, komorbiditeta, ali i želja samog bolesnika. Osnovni pristup u zbrinjavanju ovih bolesnika predstavlja koronarna revaskularizacija kombinirana s farmakoterapijom, antiishemijskim, antikoagulantnim i antiagregacijskim lijekovima.

### 1.6.1 Revaskularizacija koronarnih krvnih žila

Terapijski postupak koji dovodi do poboljšanja odnosno ponovne uspostave protoka kroz koronarne arterije naziva se koronarna revaskularizacija. Cilj navedenog postupka je povećanje dotoka kisika i hranjivih tvari dijelovima srčanog mišića koji su zbog opstrukcije dovedeni u stanje ishemije te na taj način spriječiti daljnje odumiranje stanica srčanog mišića. Kao što je ranije navedeno, ovaj postupak predstavlja osnovni pristup u liječenju ove skupine bolesnika koji je moguće provesti na nekoliko načina:

1. primjenom fibrinolitičkih lijekova,
2. perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) odnosno proširenjem suženja koronarne arterije uz pomoć balona ili aspiracijom tromba koji opstruira protok kroz koronarnu arteriju i stabilizacijom proširenja postavljanjem stenta i
3. kardiokirurškim zahvatom kojim se postavljanjem prenosnice zaobilazi opstrukcija protoka koronarne arterije te ponovno uspostavlja normalna opskrba miokarda hranjivim tvarima i kisikom.

Kod bolesnika sa dijagnozom STEMI ili onih koji se prezentiraju s akutnim infarktom miokarda i EKG-om koji nije moguće adekvatno interpretirati zbog rada elektrostimulatora srca, LBBB ili RBBB terapijski pristup revaskularizaciji je primarni PCI (27). Ova strategija predstavlja

metodu izbora za revaskularizaciju kod svih bolesnika koji se prezentiraju < 12 sati od početka simptoma (38-40). Navedeni pristup također predstavlja metodu izbora ukoliko je kod bolesnika prošlo > 12 sati od početka simptoma, ali i dalje perzistira klinička slika odnosno simptomi akutnog infarkta miokarda, hemodinamska nestabilnost ili po život opasne aritmije (slika 9) (41). Ukoliko se radi o bolesniku koji se prezentira unutar navedenog vremenskog okvira, ali nije moguće bolesnika dovesti u PCI centar unutar 120 minuta od prezentacije, indicirano je učiniti fibrinolizu te primijeniti tenekteplazu, alteplazu, streptokinazu ili reteplazu unutar 10 minuta od postavljene dijagnoze ukoliko ista nije kontraindicirana (slika 10) (27, 41).

#### Preporuke

Reperfuzijska terapija indicirana je u svih bolesnika unutar 12h od pojave simptoma i perzistirajućom elevacijom ST segmenta.

U odsutnosti elevacije ST segmenta, strategija primarne PCI indicirana je u bolesnika sa simptomima kontinuirane ishemije miokarda i barem jednim od sljedećih kriterija:

- hemodinamskoj nestabilnosti ili kardiogenom šoku
- ponavljajućom ili perzistirajućom boli u prsima koja je refrakтерна
- po život opasnim aritmijama ili srčanim zastojem
- mehaničkim komplikacijama infarkta miokarda
- akutnim srčanim popuštanjem
- rekurentnim dinamičkim promjenama ST segmenta ili T vala, pogotovo ukoliko uključuju intermitentnu elevaciju ST segmenta.

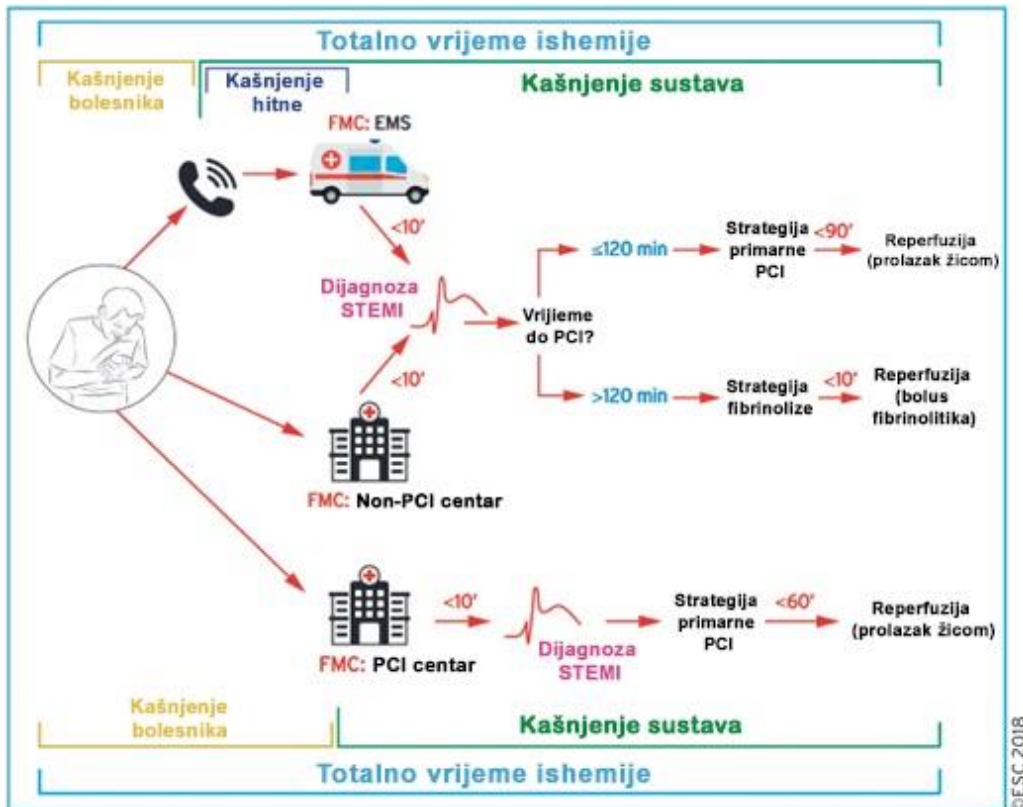
Strategija primarne PCI je metoda izbora nad fibrinolizom u ranije specificiranom vremenskom okviru.

U bolesnika s vremenom od pojave simptoma >12h, primarna PCI indicirana je u prisutnosti perzistirajućih simptoma ili znakova koji ukazuju na ishemiju, hemodinamsku nestabilnost ili po život opasne aritmije.

Strategija rutinske primarne PCI bi se trebala razmotriti u bolesnika koji se prezentiraju 12h-48h nakon pojave simptoma.

*Slika 9. Smjernice Europskog kardiološkog društva za revaskularizaciju miokarda - preporuke kada pristupiti primarnom PCI-u u odnosu na simptome i vrijeme proteklo od prezentacije. Prema "2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization". (41) (uz dopuštenje Oxford University Press ©)*



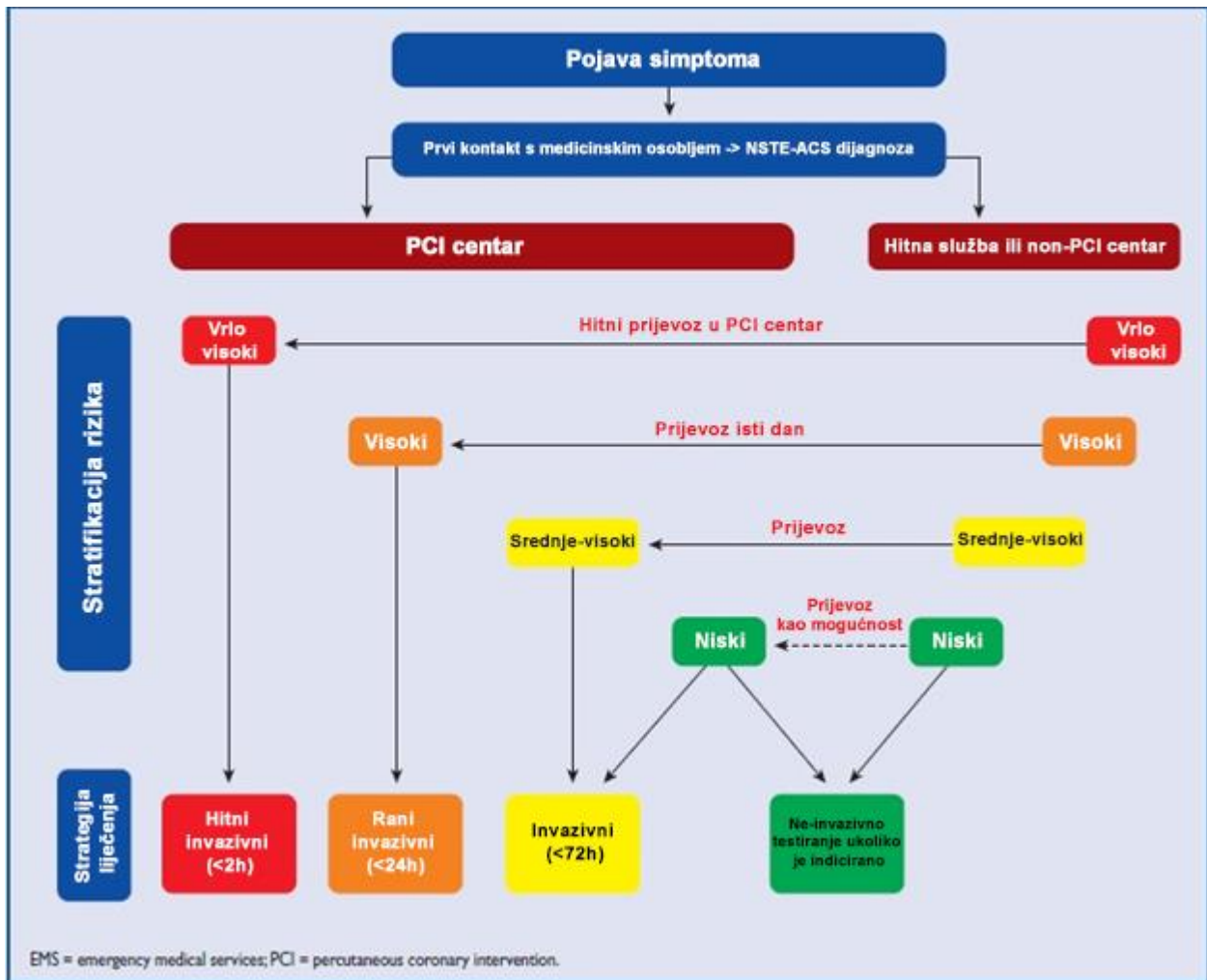


Slika 10. Preporuke Europskog kardiološkog društva o vremenskim intervalima između početka simptoma, postavljanja dijagnoze STEMI i preporučenih strategija liječenja. Prema "2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization" (41)(uz dopuštenje Oxford University Press ©)

Za razliku od bolesnika s dijagnozom STEMI, kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (NSTEMI-ACS – eng. non-ST segment elevation acute coronary syndrome) potrebno je napraviti stratifikaciju rizika kako bi se utvrdilo je li optimalan pristup liječenju kod pojedinog bolesnika konzervativno liječenje ili PCI i ako je optimalan modalitet PCI je li to hitni PCI ili odgođeni PCI. Jedan od kriterija koji se koriste u procjeni rizika za unutarbolničku odnosno 6-mjesečnu smrtnost je GRACE 2,0 (eng. Global Registry of Acute Coronary Events), model koji uzima u obzir dob, puls, sistolički krvni tlak, Killipovu klasu, kreatinin, devijaciju ST segmenta, povišeni troponin te kardiopulmonalni arrest pri prijemu te na temelju ovih podataka izračunava bodove koji nam onda govore o riziku za smrtnost. Ukoliko GRACE rizik iznosi  $< 109$  bodova radi se o niskom riziku,  $> 109$  do  $< 140$  predstavlja srednji rizik, a  $> 140$  visoki rizik (42). Trenutno važeće smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC - eng. European society of cardiology) preporučuju:

1. hitnu revaskularizaciju (< 2 h od prezentacije) kod bolesnika s jednim ili više od sljedećih kriterija: hemodinamskom nestabilnošću ili u kardiogenom šoku, ponavljajućom ili perzistentnom boli u prsima, malignim aritmijama ili srčanim arestom, mehaničkim komplikacijama AMI-a, akutnim srčanim popuštanjem ili ponavljajućim dinamičkim promjenama ST-T segmenta,
2. ranu revaskularizaciju (< 24 h od prezentacije) kod bolesnika s jednim ili više od sljedećih kriterija: dinamičke promjene troponina koje su povezane s AMI-om, dinamičke promjene ST-T segmenta (simptomatske ili asimptomatske), GRACE > 140 bodova,
3. revaskularizaciju unutar 72 h od prezentacije kod bolesnika s jednim ili više od sljedećih kriterija: dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF – eng. left ventricular ejection fraction) < 40% ili kongestivno srčano popuštanje, rana novonastala angina, PCI u anamnezi, prenosnice (CABG – eng. coronary artery bypass graft) u anamnezi, GRACE > 109 i < 140 bodova (slika 11) (42).

Novije studije ukazuju da bi svi bolesnici sa NSTEMI-ACS mogli imati poboljšanje preživljenja ukoliko se kod njih primjeni rana revaskularizacija, no za sada još uvijek nema dovoljno dokaza da bi navedeno postalo dio preporuka za liječenje ovih bolesnika (42, 43).



Slika 11. Preporuke Europskog kardiološkog društva o vremenskom intervalu za PCI u NSTEMI-ACS prema kategorijama rizika. Prema "2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients with NSTEMI-ACS" (42) (uz dopuštenje Oxford University Press ©)

### 1.6.2 Antiishemijska terapija

Cilj antiishemijske terapije kod bolesnika s ACS-om je smanjiti potrebu miokarda za kisikom (snižavajući: frekvenciju, krvni tlak, preopterećenje ili kontraktilnost) ili povećati dostupnost kisika miokardu (kroz dilataciju koronarnih krvnih žila).

Lijekovi koji se najčešće koriste u tu svrhu jesu nitrati i beta blokatori. Nitrati djeluju dovodeći do dilatacije koronarnih krvnih žila, dok beta blokatori djeluju smanjujući srčanu frekvenciju, krvni tlak i kontraktilnost srčanog mišića te na taj način reducirajući potrošnju kisika. S obzirom

da ovi lijekovi osim navedenog imaju povoljan učinak na mortalitet i kliničke ishode, predstavljaju lijekove izbora kod bolesnika s ACS-om (42).

Osim ova dva lijeka, blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil se također ponekad koriste kao antiishemijska terapija u ovih bolesnika. No s obzirom da kod određenih subpopulacija bolesnika mogu imati značajne neželjene učinke (bolesnici sa značajnim atrioventrikulskim blokom, bolesnici s reduciranom ejeckijskom frakcijom i srčanim popuštanjem), njihova upotreba je ograničena na bolesnike s očuvanom sistoličkom funkcijom koji ne toleriraju beta blokatore ili imaju aktivni bronhospazam (42, 44).

### 1.6.3 Antikoagulacijska terapija

Antikoagulacijska terapija se koristi u svrhu inhibicije nastanka trombina ili njegove aktivnosti, a sve u svrhu redukcije nastanka tromba. Njihovo korištenje kod bolesnika s ACS-om je podržano dokazima da antikoagulantna terapija u kombinaciji s antiagregacijskom terapijom u akutnoj fazi te prije i za vrijeme PCI-a reducira ishemijske događaje učinkovitije nego ijedna od ovih terapija zasebno (45, 46).

Nefrakcionirani heparin (UFH – eng. unfractionated heparin) je najčešće korišteni antikoagulant kod ove populacije bolesnika unatoč istraživanjima koja ukazuju na to da korištenje ovog antikoagulansa donosi najveći rizik od krvarenja, a uz to također ima i farmakokinetički profil s najvećom interindividualnom varijacijom te uski terapijski profil (47).

Nisko molekularni heparin (LMWH – eng. low molecular weight heparin) ima povoljniji farmakokinetički profil. Najčešće korišteni LMWH je enoxaparin, a primjenjuje se u obliku subkutane injekcije 2 puta dnevno. Kod bolesnika u kojih je planiran PCI, ukoliko su primili dozu enoxaparina unutar prozora od 8 h od vremena provođenja PCI-a, nije potrebno dodavanje drugog antikoagulansa ni ponovna primjena enoxaparina. Navedeno je potrebno jedino ukoliko je od zadnje primjene enoxaparina prošlo više od 8 h (48-50). Meta-analiza koju su proveli Murphy i sur. 2007. je pokazala povoljniji ishod (statistički značajnije manje

kombiniranog ishoda smrti i reinfarkta) u bolesnika liječenih enoxaparinom u usporedbi s onima liječenih UFH-om, iako nije bilo značajne razlike u krvarenjima (51). Druga meta-analiza provedena na 23 studije i 30 966 bolesnika je pokazala povoljni farmakodinamički i farmakokinetički profil enoxaparina u usporedbi s UFH-om tijekom PCI-a, a uz to je pokazala statistički značajnu redukciju nepovoljnih ishoda (smrti, kombiniranog ishoda smrti i infarkta miokarda, komplikacija infarkta miokarda i velikih krvarenja) (47).

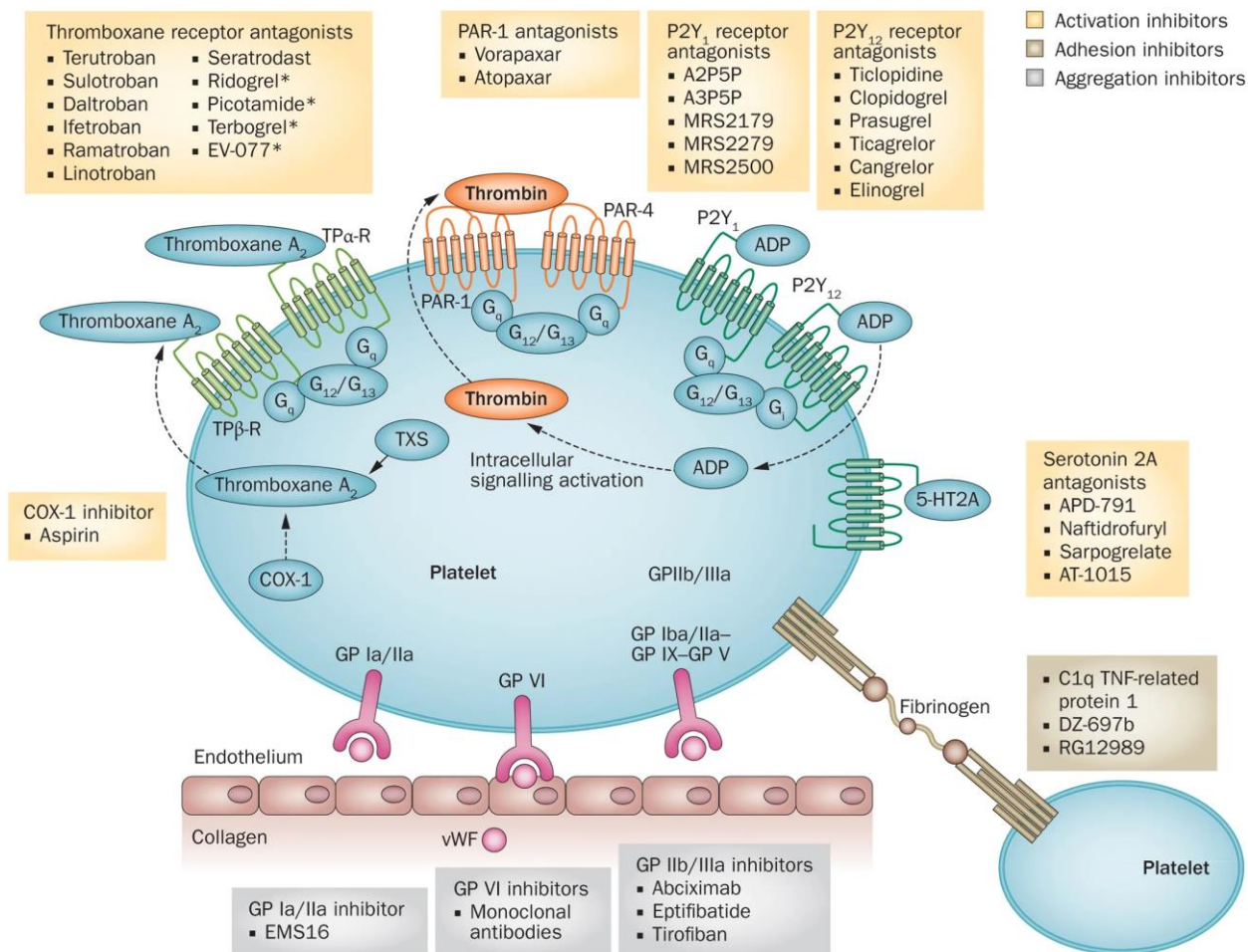
Još jedan izbor za antikoagulaciju u ovih bolesnika je fondaparinux, koji je direktni inhibitor faktora Xa. Primjenjuje se 1 dnevno kao supkutana injekcija. Oasis-5 studija je pokazala neinferiornost fondaparinusa u usporedbi s enoxaparinom kad je riječ o ishemijskim neželjenim događajima (smrt, reinfarkt ili refraktorna ishemija tijekom praćenja od 9 dana), ali je imao dvostruko manje velikih krvarenja i značajnu redukciju smrtnosti 30 dana i 6 mjeseci nakon ACS-a (52, 53). Iako je uz njegovu primjenu primijećeno manje značajnih krvarenja te ima povoljan sigurnosni profil, uz njegovu primjenu je također primijećeno više tromba na kateteru tijekom PCI-a, tako da se njegova primjena ne preporučuje kod bolesnika koji idu na urgentni PCI, a u svakom slučaju potrebno je primijeniti dodatani bolus UFH tijekom zahvata kod bolesnika koji idu na PCI ukoliko su na terapiji ovim lijekom (42, 47, 52-55).

Bivalirudin predstavlja još jednu opciju za antikoagulaciju u ovih bolesnika te je pokazao neinferiornost prema UFH uz značajnu redukciju velikih krvarenja, ali ukoliko bolesnik nije primio antiagregacijsku terapiju prije PCI-a, studije su pokazale značajno veću stopu ishemijskih događaja u usporedbi s UFH/LMWH (56-59).

Kada govorimo o kroničnoj primjeni antikoagulanata izvan akutne faze u ovih bolesnika, ona nije indicirana osim u slučajevima kada postoji indikacija za antikoagulaciju zbog nekog drugog uzroka npr. fibrilacije atrijske (AF – eng. atrial fibrillation), mehaničke valvule, tromba lijevog ventrikula itd. (27, 42).

#### 1.6.4 Antiagregacijska terapija

Trombociti igraju ključnu ulogu u odgovoru na poremećaje aterosklerotskih plakova u koronarnim arterijama, pogotovo u inicijalnoj fazi stvaranja tromba. Fibrinoliza može dovesti do aktivacije trombocita, a trombocitima bogati trombi pružaju otpor djelovanju fibrinolitika. S obzirom na navedeno, postoji čvrsta znanstvena podloga za upotrebu inhibitora agregacije trombocita u svih bolesnika s ACS-om bez obzira na planiranu strategiju liječenja (60). Osim toga ključno je istovremeno djelovati na različite puteve koji su uključeni u aktivaciju trombocita što predstavlja podlogu dvojne antiagregacijske terapije (acetilsalicilnom kiselinom i inhibitorom P2Y<sub>12</sub> receptora) u ovih bolesnika kako bi se postigao što bolji antitrombotski učinak u akutnoj i kroničnoj fazi nakon ACS-a (61). Kada govorimo o mehanizmu djelovanja inhibitora agregacije trombocita, postoji nekoliko puteva aktivacije koje je moguće blokirati te više lijekova kojima je moguće postići navedeni učinak (slika 12) (62, 63).



Slika 12. Inhibitori agregacije trombocita i njihovo mjesto djelovanja. Originalna ilustracija iz "Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis" (62) (uz dopuštenje Oxford University Press). Modificirana ilustracija iz "Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome" (63) (uz dopuštenje Springer Nature ©)

#### 1.6.4.1 Inhibitori ciklooksigenaze

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) je glavni i jedini ireverzibilni inhibitor ciklooksigenaze 1 (COX - 1 – eng. cyclooxygenase - 1) u upotrebi kod bolesnika s ACS-om. On trajno inaktivira aktivnost COX-1 enzima u trombocitima i na taj način suprimira nastajanje tromboksana A<sub>2</sub> (64). Aspirin se pokazao učinkovit kod bolesnika s nestabilnom anginom značajno reducirajući incidenciju AMI-a i smrtnost u ovih bolesnika, što je potvrđeno u 4 randomizirane kontrolirane studije (RCT – eng. randomized controlled trials) u eri prije PCI-a (65-68). Meta-analiza kliničkih studija provedena na ukupno 135 000 bolesnika je pokazala 46% redukciju rizika za razvoj neželjenih vaskularnih događaja u bolesnika s visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (69). Kada govorimo o dozi aspirina potrebnoj za postizanje ovog

učinka, CURRENT-OASIS-7 studija na 25 086 ACS bolesnika koji su bili predviđeni za PCI nije našla značajnu razliku između niže doze od 75 do 100 mg i više doze od 300 do 325 mg (70). U bolesnika s ACS-om preporučuje se upotreba 75 – 100 mg aspirina dnevno u kroničnoj terapiji, dok se kao inicijalna „loading“ doza u akutnoj fazi preporučuje 150 – 300 mg aspirina. Ukoliko se isti primjenjuje intravenski, tada je inicijalna doza 150 mg (27, 42).

#### 1.6.4.2 Inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora

P2Y<sub>12</sub> receptor predstavlja kompleks povezan s G-proteinom koji veže adenzin difosfat (ADP – eng. adenosine diphosphate). ADP molekule su pohranjene u granulama unutar trombocita sve do trenutka njihove aktivacije. Po aktivaciji trombocita dolazi do degranulacije i otpuštanja ADP-a koji se potom vezuje na P2Y<sub>12</sub> receptor koji potom preko G-proteina inhibira signalni put posredovan adenil ciklazom i posljedično tome stvaranje cikličkog adenzin monofosfata (cAMP – eng. cyclic adenosine monophosphate). Potom cAMP dovodi do daljnje aktivacije unutarstaničnih signalnih puteva te promjena u glikoproteinskom receptoru IIb/IIIa koji potom povećava svoj afinitet za topljivi fibrinogen (71, 72).

Postoji nekoliko lijekova koji interferiraju s ADP signalnim putem preko P2Y<sub>12</sub> receptora. Klopidogrel i prasugrel su tienopiridinski derivati koji kompetitivno ireverzibilno blokiraju P2Y<sub>12</sub> receptore, a primjenjuju se kao prolijek koji zahtijeva aktivaciju u jetri putem citokroma P450. Tikagrelor je ciklopentil-triazolopirimidinski derivat koji je nekompetitivni reverzibilni blokator P2Y<sub>12</sub> receptora koji se primjenjuje kao aktivna supstanca i ne zahtijeva aktivaciju. Kangrelor je adenzin trifosfatni (ATP – eng. adenosine triphosphate) analog koji se nekompetitivno reverzibilno vezuje za P2Y<sub>12</sub> receptor i ne zahtijeva aktivaciju (27, 42, 71, 72).

##### 1.6.4.2.1 Klopidogrel

Klopidogrel se upotrebljava peroralnom primjenom uz inicijalnu dozu od 300 mg do 600 mg u akutnoj fazi ACS-a, a potom u dozi od 75mg dnevno kao kronična terapija. Samo 15% od



primijenjenog lijeka se metabolizira u aktivnu tvar, dok se preostalih 85% hidrolizira esterazama u neaktivni oblik (73, 74). Dvojna antiagregacijska terapija (DAPT – eng. dual antiplatelet therapy) aspirinom i klopidogrelom se pokazala učinkovitijom u redukciji ishemijskih događaja kod ovih bolesnika u usporedbi sa samim aspirinom (75, 76). No unatoč tome, do 10% bolesnika liječenih ovom kombinacijom je imalo ponavljajuće ishemijske događaje tijekom prve godine nakon ACS-a uz stopu tromboze u stentu do 2% (77). Navedeno je vjerojatno djelomično uzrokovano neadekvatnom inhibicijom trombocita zbog velike interindividualne razlike u odgovoru trombocita na ovu terapiju. Postoje dokazi da bi navedena varijabilnost mogla biti rezultat genskih polimorfizama u genu za citokrome P450 (78-86).

#### 1.6.4.2.2 Prasugrel

Prasugrel se upotrebljava peroralnom primjenom uz inicijalnu dozu u akutnoj fazi od 60 mg, a potom u dozi od 10 mg dnevno kao kronična terapija (27, 42). Njegova učinkovitost je ispitivana u TRITON-TIMI 38 studiji koja je uspoređivala njegovu učinkovitost u usporedbi s klopidogrelom, a koja je pokazala da su bolesnici liječeni prasugrelom imali značajno manji rizik za razvoj neželjenih ishemijskih događaja, no uz značajno veći rizik razvoja velikih krvarenja uključujući smrtonosna krvarenja (87). Unatoč navedenom, prasugrel je pokazao značajno manju incidenciju tromboze u stentu i kod DES-a (eng. drug eluting stent) i kod BMS-a (eng. bare metal stent) te se njegova primjena može razmotriti u bolesnika koji su imali trombozu u stentu (27, 42, 88, 89). Primjena ovog lijeka je kontraindicirana u bolesnika s anamnezom CVI-a (eng. cerebrovascular insult), TIA-a (eng. transient ischaemic attack), tjelesnom težinom ispod 60 kg ili dobi iznad 75 godina (27, 42, 87).

#### 1.6.4.2.3 Tikagrelor

Tikagrelor se upotrebljava u inicijalnoj dozi od 180 mg peroralno u akutnoj fazi ACS-a, a potom u dozi od 2 x dnevno po 90 mg kao kronična terapija. Poput prasugrela, i tikagrelor ima brži početak djelovanja i brži prestanak u usporedbi s klopidogrelom, a uz navedeno također i uniformniji učinak sa značajno manje interindividualnih razlika (27, 42, 90). Tikagrelor također ima značajne interakcije s nekim lijekovima poput simvastatina i diltiazema preko citokroma P450-3A (CYP3A). U PLATO studiji koja je uspoređivala tikagrelor s klopidogrelom kod bolesnika s ACS-om, tikagrelor je imao značajno manji rizik za razvoj neželjenih ishemijskih događaja i smrti bez povećanja u kumulativnoj stopi značajnih krvarenja. Unatoč tome što nije postojala razlika u kumulativnoj stopi krvarenja između ove dvije skupine, kod bolesnika na terapiji tikagrelorom je bila značajno veća stopa krvarenja nevezanih uz proceduru. Uz navedenu stopu krvarenja, kod tikagrelora je zabilježena veća stopa zaduhe te asimptomatskih ventrikulskih pauza (91).

#### 1.6.4.2.4 Kangrelor

Kangrelor je, za razliku od ostalih lijekova u ovoj skupini, namijenjen za intravensku primjenu te ima kratki poluživot u plazmi od samo 10 minuta. Iako u kratkom vremenu postiže dobru inhibiciju ADP ovisnog puta agregacije trombocita, njegov učinak prestaje već za 1 do 2 sata (92). Upotrebljava se u dozi od 30 mikrograma/kilogramu za bolus ili 4 mikrograma/kilogramu/minuti u kontinuiranoj infuziji na početku PCI procedure. Njegov učinak je ispitivan u usporedbi s klopidogrelom u nekoliko CHAMPION studija (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM i CHAMPION-PHOENIX) koje su se razlikovale u vremenu primjene klopidogrela (na početku PCI-a, na kraju PCI-a ili na početku ili na kraju PCI-a) (93-95). Meta-analiza navedenih studija pokazala je da bolesnici liječeni kangrelorom tijekom PCI-a imaju

značajno manji rizik za razvoj periproceduralnih ishemijskih neželjenih događaja i tromboze u stentu u usporedbi s bolesnicima liječenim klopidogrelom. Ovi bolesnici su također imali povećanu stopu krvarenja, ali bez razlike u potrebi za transfuzijom eritrocita između skupina (96). S obzirom na sve navedeno, može se razmotriti upotreba kangrelora kod nekih bolesnika tijekom PCI-a (41).

#### 1.6.4.3 Inhibitori GP IIb/IIIa receptora

Lijekovi koji inhibiraju ovaj receptor su abciximab, eptifibatid i tirofiban. Oni se prvenstveno koriste u akutnoj fazi ACS-a, a njihov učinak se očituje u sprječavanju vezanja fibrinogena za trombocite te trombocita međusobno. S obzirom da je njihovo mjesto djelovanja zadnji korak u aktivaciji trombocita, oni mogu blokirati agregaciju trombocita neovisno o tome kojim je putem inicirana. Njihova upotreba je za sada rezervirana za periintervencijski period nakon PCI-a kod bolesnika kod kojih: nije postignut optimalni postintervencijski rezultat i uspostava normalnog protoka koronarnim arterijama, zaostaju defekti punjenja koronarnih arterija kao posljedica zaostalog tromba ili pak razviju distalnu embolizaciju kao dodatak uobičajenom DAPT-u (27, 41, 42).

#### 1.6.4.4 Ostali antiagregacijski lijekovi

Proteazom aktivirani receptor 1 (PAR-1 – eng. protease activated receptor) predstavlja mjesto djelovanja trombina koji je izrazito aktivan na mjestima stvaranja ugruška. Lijekovi poput atopaksara i vorapaksara ostvaruju svoj učinak djelujući na ovaj receptor s citoplazmatske ili vanstanične strane. Ovi lijekovi za sada nisu ušli u širu primjenu zbog povećanog rizika za nastanak značajnih krvarenja unatoč smanjenom riziku za nastanak ishemijskih neželjenih događaja (97, 98).

Osim navedenog, novija istraživanja na području inhibicije reaktivnosti trombocita su fokusirana na traženje novih supstanci koje bi mogle modificirati reaktivnost i agregaciju

trombocita bez povećavanja potentnosti tvari koje djeluju na receptore do sada otkrivenih antiagregacijskih lijekova. Neke od potencijalnih novih mjesta za djelovanje i modificiranje agregacije trombocita su: inhibitori fosfatidilinositol 3 kinaze B (lipidna kinaza s ključnom funkcijom u signalnom putu trombocita smještenom niže od mjesta aktivacije trombocita), inhibitori protein disulfidne-izomeraze (koji se nalaze u granulama i na površini trombocita te djeluju na konformacijske promjene GPIIb/IIIa receptora), inhibitori proteazama aktiviranog receptora 4 (koji je također mjesto djelovanja trombina), inhibitore GP VI receptora (predstavljaju mjesto adhezije kolagena na trombocite), inhibitore GP Ib/IX/V receptora (koji predstavljaju mjesto adhezije von Willebrandovog faktora), inhibitore P2Y<sub>1</sub> receptora (koji su odgovorni za početnu fazu ADP-om inicirane agregacije trombocita) te 12 lipoksigenazne inhibitore (odgovorni su za nastanak bioaktivnih metabolita koji imaju ulogu u aktivaciji trombocita) (71).

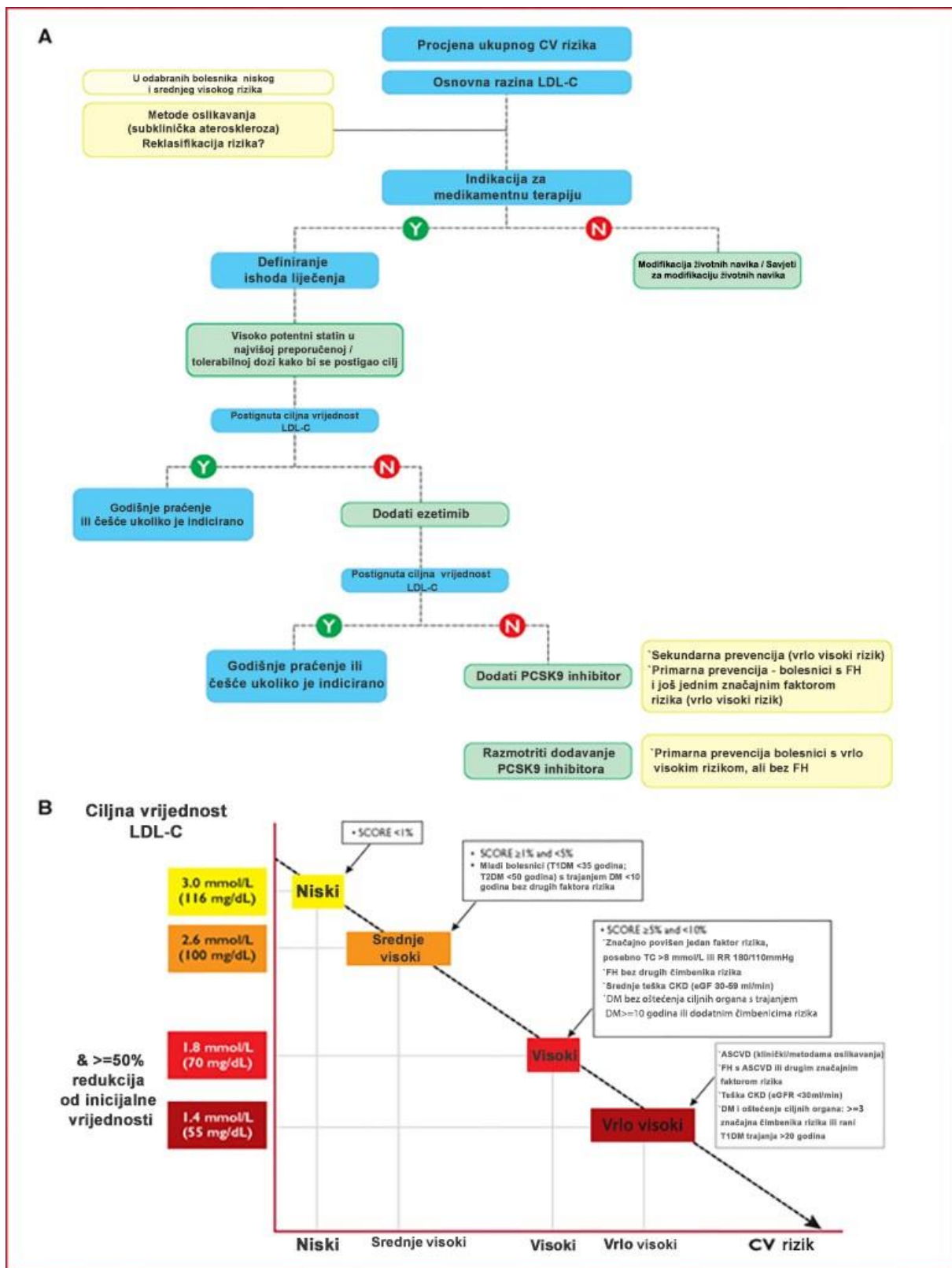
Unatoč već postojećoj potentnoj antiagregacijskoj terapiji, i dalje traje potraga za tzv. svetim gralom antiagregacije, odnosno lijekom koji će smanjiti incidenciju ishemijskih neželjenih događaja u ovih bolesnika bez povećavanja rizika za nastanak značajnih krvarenja.

### 1.6.5 Inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze

Statini djeluju inhibirajući enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktazu koja je odgovorna za katalizu pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutarata u mevalonat i predstavlja ranu fazu u biosintezi kolesterola. Inhibirajući HMG-CoA reduktazu statini smanjuju koncentraciju kolesterola u hepatocitima te na taj način potiču povećanje koncentracije receptora lipoproteina male gustoće (LDL – eng. low-density lipoproteins) na stanicama i posljedično tome povećano uklanjanje LDL-kolesterola (LDL-C – eng. LDL - cholesterol) iz plazme (99, 100). Osim što značajno snižavaju koncentracije LDL-C u plazmi, statini uzrokuju blago snižavanje koncentracije triglicerida i blago povišenje koncentracije lipoproteina visoke gustoće (HDL-C – eng. high density lipoprotein cholesterol) (99).

Statini se mogu podijeliti u dvije skupine: lipofilne i hidrofilne. Lipofilni statini su lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin i pitavastatin. Oni prelaze staničnu membranu pasivnom difuzijom i nisu selektivni za specifičnu vrstu stanica. Hidrofilni statini su: rosuvastatin i pravastatin. Oni ne mogu prelaziti staničnu membranu pasivnom difuzijom te zahtijevaju aktivne transportere. S obzirom da specifični transporteri koji mogu prenositi statine unutar stanice nisu prisutni u svim vrstama stanica, ovi statini su relativno specifični za hepatocite (101-103).

Brojne studije su nedvojbeno dokazale pozitivne učinke statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji (104). Uz navedeno, njihova učinkovitost je pokazana i u akutnoj fazi ACS-a (105, 106). Meta-analiza studija koje su uspoređivale učinak nižih doza statina s višim dozama statina su pokazale da je intenzivnija statinska terapija rezultirala značajnom redukcijom rizika za razvoj ishemijskih neželjenih događaja i smrti u usporedbi sa skupinom koja je primala niže doze statina (107). Statini se preporučuju kod svih bolesnika s ACS-om te bi njihova primjena trebala početi što ranije moguće nakon prezentacije s ACS-om. Osim toga, u ovih bolesnika bi uvijek trebalo davati terapiju visokog intenziteta s obzirom da su studije pokazale da visoko intenzivna terapija statinima daje značajniju redukciju neželjenih događaja od nižih doza (108). Ukoliko su bolesnici u trenutku prezentacije na niskoj ili srednjoj dozi statina, navedenu dozu valjalo bi povećati na maksimalnu osim u slučajevima od ranije poznate intolerancije na više doze statina (107, 109, 110). Terapijski cilj koncentracije LDL-C ovisi o riziku svakog pojedinog bolesnika, no kod bolesnika s dokazanom aterosklerotskom bolesti koronarnih arterija poput bolesnika s ACS-om, taj cilj je 1,4 mmol/L (slika 13) (111). U bolesnika s ACS-om prema smjernicama indicirana je primjena Rosuvastatina u dozi od 20 do 40 mg ili Atorvastatina u dozi od 40 do 80 mg (27, 42). Iako je primarni učinak statina snižavanje koncentracije LDL-C, studije su pokazale i potencijalne dodatne učinke statina koji nisu direktno povezani sa snižavanjem koncentracije LDL-C (112).



Slika 13. (A) Algoritam liječenja povišenih razina LDL kolesterola. (B) Terapijski ciljevi za koncentraciju LDL kolesterola ovisno o kategorijama kardiovaskularnog rizika. Prema „2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias“ (111) (uz dopuštenje Oxford University Press ©) ASCVD = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; BP = arterijski krvni tlak; CKD = kronična bubrezna bolest; CV = kardiovaskularna; DM = diabetes melitus; eGFR = procjena brzine glomerularne filtracije; FH = obiteljska hiperkolesterolemija; LDL-C = lipoprotein male gustoće; PCSK9 = proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9; SCORE = sustavna procjena kardiovaskularnog rizika T1DM = tip 1 DM; T2DM = tip 2 DM; TC = ukupni kolesterol.

#### 1.6.5.1 Utjecaj statina na reaktivnost trombocita

Hiperkolesterolemija je sama po sebi povezana s povećanom reaktivnošću trombocita i povećanom sintezom trombina. Primjena pravastatina je dovela do normalizacije razine trombina u istraživanoj skupini, a istraživana skupina je u usporedbi s normalnim kontrolama imala značajno povišenu aktivnost trombina (113).

Atorvastatin je u studiji na miševima dovodio do povećane aktivnosti enzima endotelne sintetaze dušikovog monoksida bez učinka na koncentraciju kolesterola, a osim navedenog, u ispitivanim miševima je došlo do smanjenja koncentracije trombocitnog faktora 4 i beta tromboglobulina. Navedeni učinci su izostali u miševima s utišanim genom za sintezu endotelne sintetaze dušikovog monoksida (114).

Druga studija je ispitivala in-vivo i in-vitro učinak atorvastatina u dozi od 40 mg na reaktivnost trombocita. Njihovi rezultati pokazali su smanjenu aktivnost NADPH 2 oksidaze i tromboksana A<sub>2</sub> već 2 sata nakon primjene atorvastatina te posljedično tome i smanjenu aktivnost trombocita (115).

Matetzky i sur. ispitivali su učinak statina na reaktivnost trombocita posredovanu DAPT-om s aspirinom i klopidogrelom u bolesnika s ACS point of care testovima i in-vitro. Njihovi rezultati pokazali su da bolesnici na terapiji statinom u usporedbi s onima koji nisu primali statine imaju značajno nižu reaktivnost trombocita, a isto su pokazali i u in-vitro testovima. Za napomenuti je da su bolesnici bili liječeni raznim vrstama statina (atorvastatin, simvastatin i pravastatin) te da je in-vivo učinak mjeren 72 h nakon ACS-a (116). Smith i sur. analizirali su utjecaj različitih vrsta statina (atorvastatin, simvastatin i fluvastatin) u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali statine na reaktivnost trombocita posredovanu klopidogrelom. Njihovi rezultati nisu našli statistički značajan učinak statina u kombinaciji s klopidogrelom na reaktivnost trombocita. Također nisu našli razliku u reaktivnosti trombocita ovisno o vrsti statina koja je primijenjena (117). Malmstrom i sur. su analizirali razliku u učinku atorvastatina, simvastatina i rosuvastatina u kombinaciji s klopidogrelom na reaktivnost trombocita. Njihovi rezultati nisu našli značajnu razliku u reaktivnosti trombocita ovisno o korištenom statinu (118). U drugoj

studiji Malmsotrm i sur. su analizirali učinak samog simvastatina i simvastatina u kombinaciji s ezetimibom na reaktivnost trombocita. Njihovi rezultati nisu našli značajnu razliku u reaktivnosti trombocita za vrijeme terapije statinima u usporedbi s bazalnim vrijednostima reaktivnosti trombocita (119). Leoncini i sur. su analizirali učinak dvostruke doze klopidozela (150 mg) u kombinaciji s atorvastatinom 80 mg u usporedbi sa samo dvostrukom dozom klopidozela na reaktivnost trombocita. Njihovi rezultati pokazali su da bolesnici liječeni atorvastatinom i klopidozela imaju značajno nižu reaktivnost trombocita u usporedbi s bolesnicima liječenim samo klopidozela (120). Geisler i sur. pokazali su da statini ne utječu na reaktivnost trombocita posredovanu DAPT-om s aspirinom i klopidozela u simptomatskih bolesnika s CAD-om, neovisno o kojoj se vrsti statina radilo te da nema značajne razlike u reaktivnosti trombocita u bolesnika liječenih samo s DAPT-om u usporedbi s onima koji su liječeni statinom iako postoji trend prema boljoj inhibiciji trombocitne aktivnosti u bolesnika liječenih statinom i DAPT-om u usporedbi s onima liječenih samo s DAPT-om (121). Kreutz i sur. nisu našli statistički značajnu razliku u reaktivnosti trombocita između skupine na DAPT-u aspirinom i klopidozela i skupine liječene DAPT-om i atorvastatinom 80 mg (122). Toso i sur. pokazali su značajno nižu reaktivnost trombocita u bolesnika liječenih DAPT-om s aspirinom i klopidozela u kombinaciji sa statinom nakon mjesec dana terapije, dok te razlike nije bilo u trenutku otpusta iz bolnice (123). Verdoia i sur. pokazali su da bolesnici na terapiji DAPT s tikagrelom ili klopidozela i aspirinom u kombinaciji sa statinom imaju značajno nižu reaktivnost nakon povišenja statinske terapije u usporedbi s bolesnicima koji su na DAPT-u i statinu i kojima nije mijenjana doza statina (124).

## 1.7 Agregacija trombocita – putevi aktivacije i mjerenje

Trombociti igraju ključnu ulogu u sklopu normalnog procesa hemostaze u organizmu. Početna agregacija trombocita na mjestu ozljede započinje vezivanjem kolagena izloženog na oštećenoj stijenci krvne žile na površinski glikoprotein VI (GPVI) i integrin  $\alpha 2\beta 1$  te se nastavlja



vezivanjem von Willebrandovog faktora (vWF) na površinu trombocita preko glikoproteina Ib (GP1b)-IX-V kompleksa. Nakon inicijalne adhezije trombocita na mjesto ozljede, dolazi do međusobnog lijepljenja trombocita. U okolini ozljede postoji cijeli niz agonista agregacije poput ADP-a i kolagena. Trombociti se aktiviraju lijepljenjem specifičnih agonista aktivacije na odgovarajuće receptore na trombocitima (125). Aktivacija trombocita dovodi do niza događaja koji potom povećavaju koncentraciju kalcijevih iona unutar citoplazme trombocita preko otpuštanja iz unutarstaničnih zaliha te ulaska kalcija iz plazme (126).

Uobičajeni put aktivacije trombocita putem ADP-a zahtijeva ko-aktivaciju P2Y<sub>12</sub> i P2Y<sub>1</sub> receptora. P2X<sub>1</sub> je ligandom kontrolirani ionski kanal koji je odgovoran za brzu fazu ulaska kalcijevih iona kroz kationski kanal (125). G-proteinski receptori poput ADP-a, tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) i trombinskog receptora aktiviraju fosfolipazu C $\beta$  (PLC $\beta$ ). Kolagenski receptor GPVI djeluje preko puteva tirozin-kinaze te potom aktivira fosfolipazu C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) (127). Ovi procesi dovode do transformacije GPIIb/IIIa kompleksa koji potom dobivaju sposobnost vezivanja fibrinogena iz plazme. Aktivacija PLC $\beta$  i PLC $\gamma$  aktivira proizvodnju diacilglicerola (DAG) i inozitol trifosfata (IP<sub>3</sub>). DAG pomaže ulasku kalcija dok IP<sub>3</sub> mobilizira unutarstanične zalihe kalcija. Određeni agonisti poput ATP-a također induciraju ulazak kalcija u stanicu putem aktivacije neselektivnog kationskog kanala preko receptora P2X<sub>1</sub> (128).

Povećana koncentracija kalcija unutar trombocita dovodi do strukturnih i funkcijskih promjena trombocita. Diskoidni oblik trombocita se mijenja u sferoidni oblik s brojnim membranskim izbočinama. Unutarstanične granule se aktiviraju te potom otpuštaju svoj sadržaj u okolinu trombocita. Navedeni proces se naziva reakcija otpuštanja (125). Stimuliran povećanom koncentracijom kalcija, membranski fosfolipazni protein A<sub>2</sub> dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline (AA). Potom ciklooksigenaza (COX-1) pretvara AA u prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), međuprodukt koji se potom dalje metabolizira tromboksan sintetazom u TXA<sub>2</sub> (129). Tromboksan A<sub>2</sub> predstavlja potentni aktivator trombocita (125).

Uloga GPIIb/IIIa membranskog proteinskog kompleksa je ključna u agregaciji trombocita. On je receptor za fibrinogen i vWF. Navedeni receptor se javlja u velikoj koncentraciji na površini

trombocita, a osim toga prisutan je i na trombocitnim  $\alpha$ -granulama (130). Aktivacija trombocita putem ADP-a i većine ostalih agonista dovodi do konformacijskih promjena GPIIb/IIIa receptora koje omogućavaju vezivanje fibrinogena (131, 132). Ovo vezivanje fibrinogena predstavlja posljednji korak agonistima inducirane agregacije trombocita. Fibrinogen povezuje dva GPIIb/IIIa receptora na susjednim trombocitima u situacijama niskih smičnih sila, dok tu ulogu u situacijama velikih smičnih sila preuzima vWF (133).

Postoji više različitih metoda za kvantificiranje agregacije trombocita uključujući optičku agregometriju, impendancijsku agregometriju, tromboelastografiju, protočnu citometriju, turbidimetriju itd. (125).

Impendancijska odnosno agregometrija na temelju povećanja otpora mjeri promjene otpora između dviju elektroda u uzorku u kojem je agregacija trombocita inducirana nekim agonistom. Postupak se može provoditi na uzorku pune krvi te stoga uklanja potrebu pripreme specifične suspenzije trombocita za provođenje testiranja. Agregacija trombocita se analizira detekcijom povećanja otpora i mjeri se u omima ( $\Omega$ ) (134). Ova metoda je primjenjiva i u bolesnika s trombocitopenijom (135).

Ova metoda procjenjuje funkciju trombocita u relativno fiziološkim uvjetima s obzirom da se koristi uzorak pune krvi te na taj način omogućava utjecaj drugih sastavnica krvi na reaktivnost trombocita (125).

Ova metoda predstavlja način rada Roche Multiplate<sup>®</sup> uređaja koji omogućava procjenu funkcije trombocita uz postelju bolesnika. Ovaj uređaj ima 5 kanala te omogućava istovremenu analizu 5 uzoraka. Svaka komorica za analizu sadrži dva para elektroda kao integrirani mehanizam za kontrolu kvalitete. Uređaj je također opremljen automatskom pipetom koja je računalno kontrolirana. Ovaj uređaj se može koristiti za praćenje uspješnosti antiagregacijske terapije te otkrivanju bolesnika s visokom ostatnom reaktivnosti trombocita ili detekciju onih koji su pod visokim rizikom za razvoj krvarenja. Na ovom uređaju je moguće analizirati

aktivaciju trombocita pod utjecajem različitih aktivatora trombocita poput ADP-a, TXA2-a i kolagena (136-140).

## 2. HIPOTEZA

Hipoteza disertacije jest

- primjena visoke doze jednog od dvaju najučinkovitijih statina (atorvastatin 80 mg ili rosuvastatin 40 mg) unutar 24 h od početka simptoma u akutnom koronarnom sindromu će:

- 1) poboljšati kliničke ishode (dovesti do poboljšanja unutarbolničkog, 30-dnevnog, 3-mjesečnog i 6-mjesečnog preživljenja nakon akutnog koronarnog sindroma)
- 2) sinergistički djelovati s inhibitorima agregacije trombocita (aspirin, tikagrelor) u smanjenju reaktivnosti trombocita.

### 3. CILJEVI RADA

Opći cilj istraživanja jest istražiti utječe li visoka doza navedenih statina (atorvastatin 80 mg ili rosuvastatin 40 mg) primijenjena unutar 24 sata od početka simptoma na preživljenje bolesnika.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. istražiti utječe li visoka doza statina primijenjena unutar 24 sata nakon početka simptoma akutnog koronarnog sindroma na:
  - a. unutarbolničku smrtnost
  - b. 30 dnevnu smrtnost
  - c. smrtnost unutar 3 mjeseca
  - d. smrtnost unutar 6 mjeseci
2. istražiti ovisi li pretpostavljeni utjecaj statina o:
  - a. kliničkom tipu akutnog koronarnog sindroma (STEMI, NSTEMI, nestabilna angina)
  - b. spolu
  - c. dobi
  - d. bubrežnoj funkciji
  - e. vremenu nakon početka simptoma
  - f. uspješnom PCI-u
  - g. o izabranoj antiagregacijskoj terapiji (klopidogrel/tikagrelor)
3. istražiti utječe li primjena atorvastatina u dozi od 80 mg na reaktivnost trombocita u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom i tikagrelorom
4. istražiti je li pretpostavljeni antitrombocitni učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u kombinaciji s tikagrelorom ovisan o:
  - a. tipu akutnog koronarnog sindroma
  - b. spolu

- c. dobi
- d. bubrežnoj funkciji
- e. vremenu nakon početka simptoma.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Međunarodni registar akutnog koronarnog sindroma (ISACS-CT)

Registar ISACS-CT opservacijski je međunarodni registar bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u tranzicijskim zemljama (141). Navedeni registar prijavljen je u međunarodnu bazu kliničkih studija (clinicaltrials.gov) pod brojem NCT01218776. Podaci se prikupljaju u 41 centru u 12 europskih zemalja. Među tim centrima nalaze se 22 tercijarna centra koji pružaju naprednu medicinsku skrb i PCI-u. U ostalih 19 centara pruža se intenzivna medicinska skrb u koronarnim jedinicama no nisu PCI centri. Centar koji koordinira prikupljanje podataka nalazi se na Sveučilištu u Bologni, Italija. Etička povjerenstva svih bolničkih ustanova koje sudjeluju u registru odobrila su navedeno prikupljanje podataka. S obzirom da se podaci prikupljaju anonimno, etička povjerenstva donijela su odluku da nije potreban pojedinačni informirani pristanak svakog pojedinog bolesnika za sudjelovanje u registru.

### 4.2 Ispitivanje reaktivnosti trombocita u različitim srčanožilnim bolestima (SPARELIFE-CVD)

Projekt SPARELIFE-CVD (HRZZ IP-2014-09-8403) je znanstveno istraživački projekt financiran sredstvima Hrvatske zaklade za znanost u razdoblju od 1.12.2015. do 30.11.2019., a koji je za cilj imao istražiti problem reaktivnosti trombocita u različitim srčanožilnim bolestima te mogućnosti individualizirane primjene antitrombocitnih lijekova prema vrijednostima reaktivnosti trombocita radi poboljšanja kliničkih ishoda. Projekt je bio podijeljen u nekoliko cjelina:

- 1) istraživanja povišene ostatne reaktivnosti trombocita i individualiziranog pristupa primjene antitrombocitne terapije, točnije, inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> u bolesnika s

akutnim koronarnim sindromom te analiza utjecaja atorvastatina primijenjenog u dozi od 80 mg na reaktivnost trombocita modificiranu inhibitorom P2Y12 receptora tikagrelorom u ovih bolesnika

- 2) istraživanje reaktivnosti trombocita u bolesnika nakon izvanbolničkog aresta koji se podvrgavaju protokolu terapijske hipotermije
- 3) istraživanje reaktivnosti trombocita povezane s korištenjem ugradbenih ili parakorporealnih srčanih crpki odnosno nakon priključenja bolesnika na uređaj za izvantjelesni krvotok
- 4) istraživati ulogu funkcije trombocita u tzv. sekundarnoj plućnoj hipertenziji, pri čemu je primarna bolest oboljenje miokarda lijeve klijetke
- 5) istražiti prognostičko značenje različitih stupnjeva reaktivnosti trombocita mjerenih prikrevetnim agregometrijskim testovima na razvoj koronarne vaskulopatije u bolesnika nakon presadbe srca
- 6) istražiti promjene u reaktivnosti trombocita do kojih dolazi u bolesnika s teškom aortnom stenozom tijekom i nakon operativnog zahvata transkateterske implantacije umjetnog aortnog zaliska
- 7) istražiti promjene u reaktivnosti trombocita tijekom i nakon invazivnog zahvata izolacije plućnih vena u liječenju fibrilacije atrijske.

Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb su odobrila istraživanja u sklopu navedenog projekta, a svi ispitanici su prije uključivanja potpisali informirani pristanak.

### 4.3 Bolesnici

Inicijalni uzorak sastojao se od 20 000 bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog koronarnog sindroma (STEMI, NSTEMI, nestabilna angina) uključenih u ISACS-CT registar u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 1. lipnja 2019. godine. Tablica 1 sadrži popis uključenih kriterija za glavni



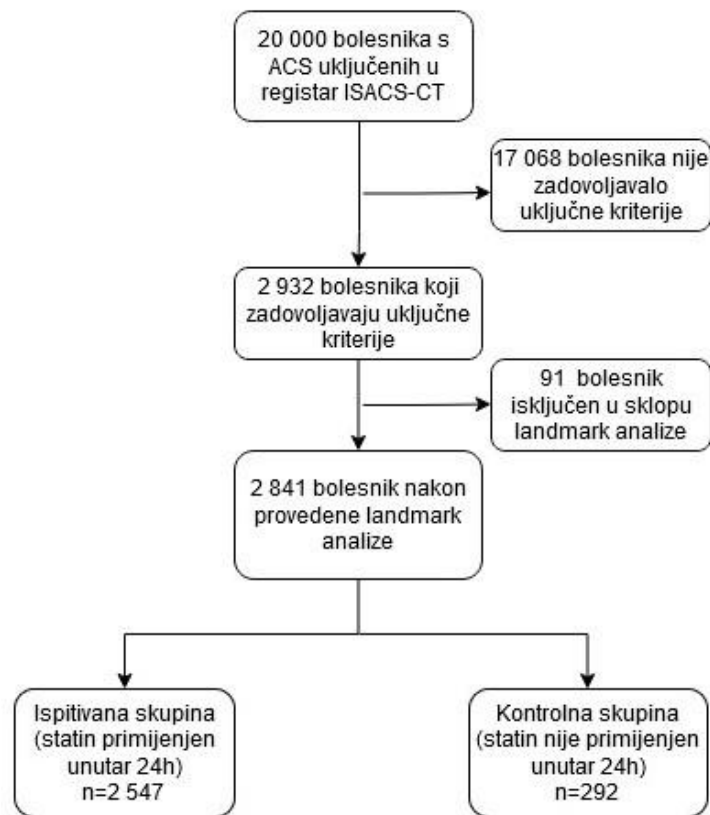
dio istraživanja. Iz konačnog uzorka isključeni su bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici hospitalizirani zbog bilo kojeg drugog uzorka osim akutnog koronarnog sindroma, bolesnici kod kojih nije poznato točno vrijeme primjene statina, bolesnici u kojih je primijenjen neki drugi statin ili drugačija doza osim atorvastatina 80 mg ili rosuvastatina 40 mg, bolesnici nepoznate dobi, spola, bubrežne funkcije te nepoznatog vremena početka simptoma (tablica 1).

Tablica 1. Uključni odnosno isključni kriteriji glavnog dijela istraživanja

<b>Uključni kriteriji</b>	<b>Isključni kriteriji</b>
Bolesnici stariji od 18 godina	Bolesnici mlađi od 18 godina
Hospitalizirani zbog akutnog koronarnog sindroma (STEMI, NSTEMI, nestabilna angina)	Hospitalizirani zbog bilo kojeg drugog razloga osim akutnog koronarnog sindroma
Poznato vrijeme primjene statina	Nepoznato vrijeme primjene statina
Primijenjen atorvastatin 80 mg ili rosuvastatin 40 mg unutar 24 h od nastupa ACS-a	Primjena nekog drugog statina osim atorvastatina 80 mg ili rosuvastatina 40 mg
Nije primijenjen ni jedan drugi statin unutar 24 h od nastupa AKS-a	Nepoznati spol
Poznat spol	Nepoznata dob
Poznata dob	Nepoznati podaci o bubrežnoj funkciji
Poznati podaci o bubrežnoj funkciji	Nepoznato vrijeme početka simptoma
Poznato vrijeme početka simptoma	

Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma postavljena je sukladno važećim smjernicama tj. na temelju promjena u EKG zapisu, kliničke slike te nalazu troponina T (hsTnT) u serumu bolesnika (27, 42). Bolesnici koji su zadovoljavali sve navedene kriterije te nisu imali isključne kriterije sačinjavali su konačni uzorak od 2 841 bolesnika koji je potom podijeljen na skupine

sukladno vremenu primjene statina. Slika 14 predstavlja shematski prikaz formiranja konačnog uzorka bolesnika uključenih u ovo istraživanje.



Slika 14. Shematski prikaz formiranja konačnog uzorka bolesnika uključenih u istraživanje

Nakon provjere uključnih i isključnih kriterija provedena je landmark analiza te su isključeni bolesnici koji su umrli unutar 24 h od hospitalizacije i ako nisu imali priliku primiti statinsku terapiju unutar 24 h te bi potencijalno predstavljali faktor zbunjivanja prilikom analize rezultata. Konačni uzorak bolesnika uključenih u istraživanje je 2 841 koji je potom sukladno vremenu primjene statina podijeljen na dvije skupine: ispitivanu skupinu koja je bila sastavljena od 2 547 bolesnika koji su primili statinsku terapiju unutar 24 h od nastupa akutnog koronarnog sindroma te kontrolnu skupinu koja statin nije primila.

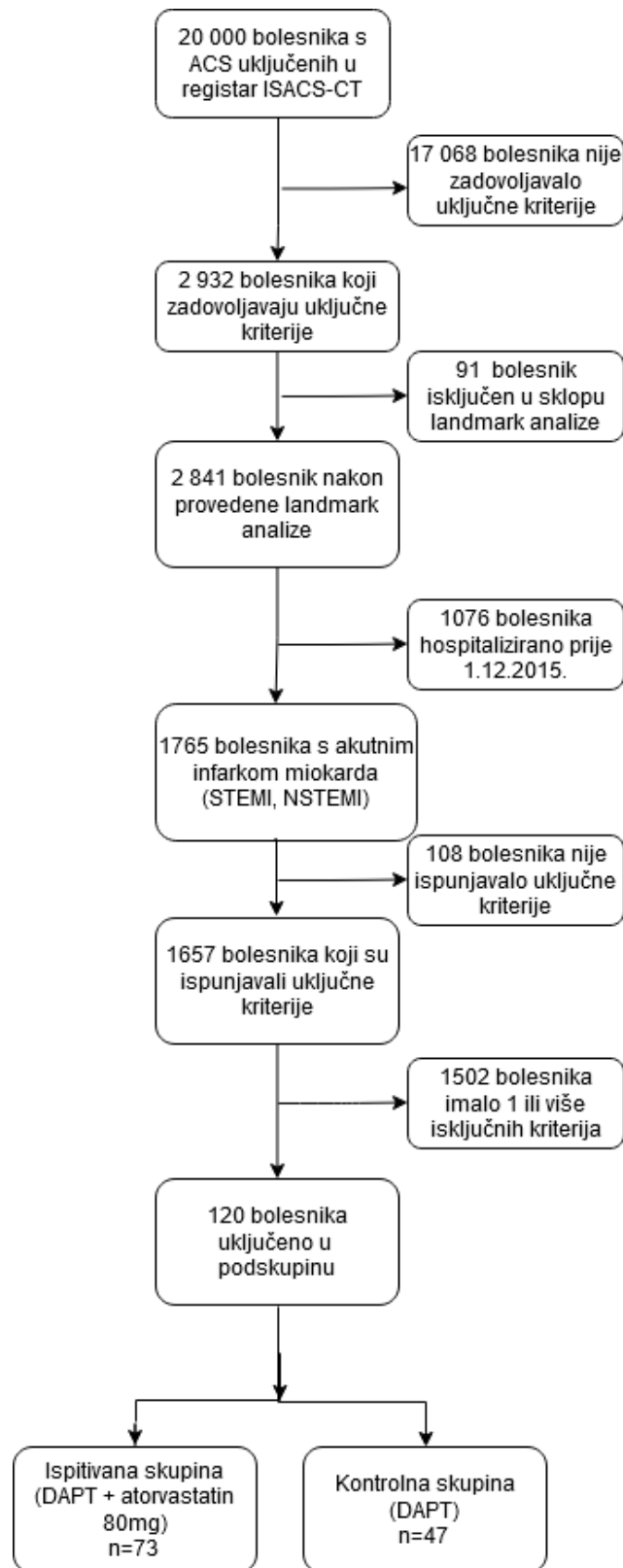
Dio ovog istraživanja također je bila i prespecificirana podskupina bolesnika na kojoj je provedena analiza reaktivnosti trombocita koristeći Multiplate® uređaj. Analiza reaktivnosti trombocita u ovoj podskupini je provedena u dvjema vremenskim točkama: 18 do 24 h nakon

primjene terapije te 30 dana nakon početka simptoma akutnog koronarnog sindroma. Bolesnici uključeni u ovu podskupinu uključuju bolesnike hospitalizirane u razdoblju od 1. prosinca 2015. do 1. lipnja 2019. s dijagnozom akutnog infarkta miokarda (STEMI ili NSTEMI). Uključni odnosno isključni kriteriji korišteni za definiranje ove podskupine navedeni su u tablici 2.

Tablica 2. Uključni odnosno isključni kriteriji za prespecificiranu podskupinu u kojoj se ispivala reaktivnost trombocita

<b>Uključni kriteriji</b>	<b>Isključni kriteriji</b>
Dio SPARELIFE projekta	Nisu dio SPARELIFE projekta
Uključeni u ISACS-CT registar	Nisu dio ISACS-CT registra
Hospitalizirani zbog STEMI ili NSTEMI	Stariji od 80 godina
Uspješni PCI s postavljanjem stenta	Kardiogeni šok
Poznato vrijeme primjene statina	Neuspješan PCI
Dostupni nalazi reaktivnosti trombocita	Kontinuirana postintervencijska primjena GPIIb/IIIa inhibitora
Statin naivni do trenutka hospitalizacije	Zloćudna bolest u anamnezi
Na terapiji tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom u trenutku uključivanja u istraživanje (kontrolna skupina)	Broj trombocita < 150 Kreatinin > 200
Na terapiji tikagrelorom, acetilsalicilnom kiselinom i atorvastatinom 80 mg (ispitivana skupina)	Na kroničnoj antikoagulantnoj terapiji
	Primjena nekog drugog statina osim atorvastatina 80 mg
	Nepotpisana suglasnost

Slika 15. predstavlja shematski prikaz formiranja podskupine za ispitivanje reaktivnosti trombocita. Bolesnici uključeni u ovu podskupinu bili su dio projekta Hrvatske zaklade za znanost o Ispitivanju trombocita u različitim srčano-žilnim bolestima. Svi bolesnici uključeni u ovu podskupinu potpisali su informirani pristanak s obzirom da je kod istih provedena dodatna laboratorijska pretraga utvrđivanja preostale reaktivnosti trombocita. Nakon provjere svih isključnih i uključnih kriterija, konačni uzorak bolesnika uključenih u ovu podskupinu je bio 120. Nakon formiranja podskupine bolesnici su podijeljeni na ispitivanu skupinu (73 bolesnika) koja je bila na DAPT terapiji tikagrelorom i aspirinom uz terapiju atorvastatinom 80 mg, te na kontrolnu skupinu (47 bolesnika) koja je bila samo na DAPT terapiji tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom.



Slika 15. Shematski prikaz formiranja podskupine za ispitivanje reaktivnosti trombocita

## 4.4 Elektrokardiografija

Standardni 12 kanalni EKG snimljen u mirovanju predstavlja osnovni dijagnostički alat u procjeni bolesnika sa sumnjom na ACS. Prema važećim smjernicama ESC-a preporučuje se snimiti EKG unutar 10 minuta od dolaska bolesnika u hitnu službu, a ukoliko je to moguće, preporučuje se snimiti ga prilikom prvog kontakta bolesnika s liječnikom u izvan bolničkoj okolini (42). EKG zapis u bolesnika koji se prezentiraju s NSTEMI-ACS-om može biti normalan, što je nalaz kod oko 1/3 bolesnika ili može uključivati promjene poput depresije ST spojnice, prolazne ST elevacije i promjene T vala (42). U bolesnika koji se prezentiraju sa STEMI EKG zapis u odsutnosti LBBB-a mora uključivati:

- elevaciju ST segmenta u barem dva odvoda
- elevaciju ST segmenta  $\geq 2,5$  mm kod muškaraca mlađih od 40 godina odnosno  $\geq 2,0$  mm u muškaraca starijih od 40 godina
- elevaciju ST segmenta  $\geq 1,5$  kod žena u odvodima V2 – V3 i/ili  $\geq 1$  mm u ostalim odvodima (27).

Svim bolesnicima uključenima u ovo istraživanje snimljen je standardni 12 kanalni EKG te interpretiran sukladno važećim smjernicama (27, 42).

## 4.5 Koronarografija i perkutana koronarna intervencija

Koronarografija odnosno koronarna angiografija predstavlja invazivni dijagnostički postupak kojim je moguće potvrditi odnosno isključiti aterosklerotsku bolest koronarnih arterija. Perkutana koronarna intervencija predstavlja invazivnu, ali nekiruršku metodu liječenja opstruktivnih ili okluzivnih promjena na krvnim žilama srca. Svi bolesnici koji su uključeni u ovu studiju, ukoliko su liječeni invazivnim pristupom, liječeni su ovom metodom. Tijekom PCI-a dio bolesnika primao je heparin odnosno integrilin sukladno odluci invazivnog kardiologa koji

je obavljao intervencijski zahvat. Svi bolesnici koji su bili dio podskupine u kojoj je ispitivana reaktivnost trombocita podvrgnuti su ovoj proceduri s uspješnim postavljanjem stenta. Za potrebe ovog istraživanja uspješan PCI je definiran kao procedura s uspješnim postavljanjem stenta i TIMI (engl. Thrombolysis In Myocardial Infarction) 3 protokom kroz tretiranu žilu. TIMI je sustav stupnjevanja protoka kroz koronarne krvne žile i sastoji se od 4 stupnja:

- 1) TIMI 0 – potpuna okluzija koronarne arterije bez protoka kroz mjesto opstrukcije
- 2) TIMI 1 – prolaz male količine kontrasta kroz mjesto opstrukcije, no bez perfuzije distalnog opskrbnog područja zahvaćene arterije
- 3) TIMI 2 – perfuzija distalnog dijela opskrbnog područja zahvaćene arterije, no uz sporiji protok u usporedbi s normalnom arterijom
- 4) TIMI 3 – potpuna perfuzija cijelog opskrbnog područja zahvaćene arterije s u potpunosti normalnim protokom kroz arteriju (142).

Višežilna koronarna bolest je definirana kao zahvaćenost barem 2 glavne grane koronarnih arterija sa stenozom od  $\geq 70\%$  ili  $\geq 50\%$  stenoza LMCA.

Ako je bolesnik periintervencijski primao integrilin, isključen je iz ispitivanja reaktivnosti trombocita zbog potencijalne interakcije navedenog lijeka s učinkom DAPT-a (tikagrelor i aspirin) i statina na reaktivnost trombocita.

#### 4.6 Uzorkovanje krvi za određivanje agregacije trombocita

Uzorak krvi za analizu izvađen je iz antekubitalne vene sukladno standardnom protokolu za venepunkciju koristeći vakumski sustav koji je kompatibilan sa certificiranim Multiplate® epruvetama obloženim hirudinom volumena 3 mL. Hirudin je antikoagulant čiji učinak ne utječe na funkciju trombocita. Nakon vađenja krvi epruvete su nježno rotirane po uzdužnoj osi, potom su odložene na stalak za epruvete te je uzorak krvi testiran unutar vremenskog intervala od 30 minuta do 3 sata sukladno uputama proizvođača (143).

## 4.7 Mjerenje reaktivnosti trombocita

U ovom istraživanju za ispitivanje reaktivnosti trombocita korišten je uređaj Multiplate® platelet function analyser tvrtke Roche®. Ovaj uređaj jedan je od nekoliko uređaja za ispitivanje reaktivnosti trombocita uz krevet bolesnika čiju upotrebu preporučuje i Europsko kardiološko društvo (144). Samo testiranje uzoraka krvi traje 10 minuta. Na navedenom uređaju moguće je testirati više različitih puteva aktivacije trombocita te je slijedom toga moguće ispitivati učinak više različitih lijekova koji utječu na njihovu aktivnost. Rad ovog uređaja temelji se na mjerenju razlike u impedanciji između dvije elektrode uronjene u uzorak krvi pomiješan sa fiziološkom otopinom te odgovarajućim aktivatorom trombocita. U svakoj testnoj komorici nalaze se dva para elektroda te se prilikom svakog mjerenja dobivaju dvije krivulje što test čini preciznijim jer konačni rezultat predstavlja srednju vrijednost ovih dvaju mjerenja. S obzirom da je u sklopu ovog istraživanja analizirana potencijalna interakcija tikagrelora i atorvastatina na reaktivnost trombocita, a tikagrelor je inhibitor P2Y<sub>12</sub> receptora, korišten je test ovisan o ADP-u. Navedeni test mjeri intenzitet agregacije trombocita ovisne o aktivnosti P2Y<sub>12</sub> receptora čiji je ADP agonist te se u ovom testu koristi u množini od 6,4 mM.

Volumen krvi koji se koristi u ovom testu je 300 µL. Navedeni volumen se pomiješa s 300 µL fiziološke otopine koja je prije samog testa zagrijana na 37 °C u posebnom držaču na samom uređaju. Nakon 3 minute inkubacije ovog uzorka u smjesu se dodaje 20 µL ADP-a te se nakon 6 minuta na ekranu uređaja može očitati konačna vrijednost intenziteta reaktivnosti trombocita. Za odlijevanje točnog volumena svih komponenti konačne smjese za testiranje koristi se posebna računalno kontrolirana mikropipeta koja predstavlja dio samog uređaja. Tijekom vremena mjerenja na ekranu uređaja moguće je pratiti krivulju impedancije koja je to veća što je veća reaktivnost trombocita. Rezultat ovog mjerenja moguće je izraziti u dvije mjerne jedinice. Jedna je U (eng. units), a druga je AU x min (eng. arbitrary aggregation unit). Otporu od 1 Ω (oma) odgovara otprilike 8 AU x min dok 10 AU x min odgovara 1 U. Referentne



vrijednosti adekvatne inhibicije trombocita mjerene ADP testom iznose od 19 do 46 U (80, 145). Vrijednosti iznad 46 su povezane s povećanim rizikom za trombozu unutar stenta dok su vrijednosti ispod 19 povezane s većim rizikom za krvarenje tijekom i nakon PCI-a (146).

Postoje tri mehanizma kontrole kvalitete rezultata dobivenih ovim testom. Jedan od njih je usporedba dva mjerenja dobivena s dva para elektroda mjerenjem Pearsonovog koeficijenta korelacije koji treba biti iznad 0,98 kako bi testiranje bilo adekvatno. Ako je navedeni koeficijent ispod 0,98, testiranje je potrebno ponoviti. Druga metoda kontrole kvalitete je usporedba površina ispod svake od dviju krivulja. Ako je ta površina veća od 20%, testiranje je potrebno ponoviti. Treća metoda kontrole kvalitete jest elektronička kontrola ispravnosti uređaja koju je potrebno provoditi jednom tjedno sukladno protokolu proizvođača. Reagens za ADP test čuva se na temperaturi od 4 °C te se nalazi u obliku praha. Nakon otapanja reagensa s predviđenom količinom pročišćene vode dobivena otopina čuva se na -20 °C te se u tom obliku i na toj temperaturi može čuvati do 4 tjedna (143).

## 4.8 Statistička obrada

Svi prikupljeni podaci obrađeni su metodama ispitivanja razlika i povezanosti. Za sve kontinuirane varijable ispitana je normalnost raspodjele koristeći Shapiro-Wilks i Shapiro-Francia testove. Za kontinuirane varijable normalne raspodjele podaci su izraženi kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija, dok su u slučaju podataka koji nemaju normalnu raspodjelu podaci izraženi kao medijan i interkvartilni raspon (IQR – eng. interquartile range). Sukladno rezultatima, korišteni su adekvatni parametrijski (studentov t-test i analiza varijance (ANOVA – eng. analysis of variance)) i neparametrijski (Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis test) testovi. Koristeći bivarijantnu analizu određene su razlike između potencijalnih prediktora te Pearsonovi koeficijenti korelacije. Karakteristike koje su se pokazale kao signifikantni prediktori (uz karakteristike koje su klinički značajne) korištene su u inicijalnom modelu logističke regresijske analize. Potom se metodom retrogradne postupne analize (eng.

Backwards Stepwise Analysis) izgradio model najveće štedljivosti (eng. maximum parsimonious model). Tijekom izgradnje modela, vrijeme od početka simptoma do tzv. prvoga medicinskog kontakta (FMC - prema engl. First Medical Contact) te uspješan PCI isključeni su iz konačnog modela za logističku regresijsku analizu s obzirom da udio bolesnika s ovim karakteristikama nije bio značajno različit među ispitivanim skupinama, dok analiza povezanosti navedenih osobina s ishodom u našoj populaciji nije bila značajna. Nakon uspostave konačnog modela, u logističku regresiju uključivani su parovi karakteristika u svrhu analize potencijalnih interakcija (engl. interaction pairs). Koristeći Hosmer-Lemeshow test analizirana je prikladnost modela u odnosu na podatke (engl. Goodness of Fit Test). Kao dodatna metoda za uravnotežavanje distribucije karakteristika među skupinama korištena je IPW (eng. Inverse Propensity of Weighting) analiza. Za imputaciju nedostajućih vrijednosti u nekim varijablama koje opisuju demografske osobitosti ispitanika (postotak nedostajućih podataka unutar nekih osobina se kretao do 10%) korišten je algoritam strojnog učenja KNN (engl. K Nearest Neighbour), odnosno kako bi se imputiralo nedostajuće podatke u i-tom stupcu nađeni su KNN stupci najbliži i-tom stupcu (u vidu Euklidske udaljenosti) te zamijenjeni nedostajući podaci težinskim prosjekom KNN stupca. Težine (engl. weights) su obrnuto proporcionalne Euklidskoj udaljenosti od i-tog stupca (147, 148). Karakteristike kao što su dob, spol, terapija primijenjena tijekom hospitalizacije, tip akutnog koronarnog sindroma, podaci o uspješnosti PCI-a i klinički ishodi nisu imali nedostajućih podataka. Za analizu preživljenja korištene su Kaplan-Meierove krivulje te Cox-regresijska analiza. Za procjenu modela korištenog u Cox regresijskoj analizi korišten je indeks konkordancije (engl. Concordance Index) odnosno Harellova C-statistika u kojoj vrijednosti indeksa konkordancije iznad 0,7 ukazuju da se radi o dobrom prediktivnom modelu. Statistička obrada provedena je korištenjem STATA 14 (StataCorp. 2015. College Station, TX), dok je za KNN imputaciju korišten R verzija 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Razlike dobivenih vrijednosti između skupina analizirane su na razini značajnosti od 5%.

## 5. REZULTATI

### 5.1 Demografski podaci bolesnika

U istraživanje je ukupno uključen 2 841 bolesnik od čega je 1 980 (69,7%) muškaraca i 861 žena (30,3%). Medijan dobi bolesnika u ukupnom uzorku je bio 66 (IQR 57 - 75). U skupini koja je primila statin unutar 24 sata od početka simptoma (ispitivana skupina) bilo je 2 547 bolesnika (90%) medijana dobi 65 (IQR 57 - 75) od kojih je 1 785 (69%) muškaraca i 762 (31%) žena, dok je u skupini koja nije primila statinsku terapiju tijekom navedenog razdoblja (kontrolna skupina) bilo 292 bolesnika (10%) medijana dobi 68 (IQR 57 - 78) od kojih je 195 (66%) muškaraca i 97 (34%) žena. Bolesnici u skupini koja nije primila statin unutar 24 sata bili su nižeg sistoličkog tlaka (134 mmHg vs 140 mmHg,  $p = 0,01$ ) i više vrijednosti pulsa (medijan 80/minuti vs. 77/minuti,  $p = 0,038$ ).

Bolesnici u skupini koja nije primila statin češće su imali obiteljsku anamnezu značajnu za kardiovaskularne bolesti (46% vs 40%,  $p = 0,041$ ), rjeđe bolovali od dislipidemije (46% vs. 56%,  $p = 0,001$ ), rjeđe bolovali od ranije poznate ishemijske bolesti srca (25% vs. 32%,  $p = 0,009$ ), ali češće bili kronični bubrežni bolesnici (17% vs. 10%,  $p < 0,001$ ). U skladu s komorbiditetima su i podaci o kroničnoj terapiji te su ovi bolesnici rjeđe bili na kroničnoj terapiji statinima (11% vs. 28%,  $p < 0,001$ ). U bolesnika u ovoj skupini također je rjeđe rađena koronarografija (86% vs. 91%,  $p < 0,011$ ), no nije bilo razlike u postotku obavljenih PCI-a među skupinama (72% vs. 76%,  $p = 0,225$ ). Nadalje, imali su nešto niži LVEF prilikom otpusta, medijan (50% (40% - 55%) vs 50% (43% - 60%),  $p = 0,002$ ), te su bili hospitalizirani nešto kraće u odnosu na bolesnike koji su primali statin (medijan 4 dana nasuprot 5 dana,  $p = 0,003$ ).

U laboratorijskim nalazima, jedina značajna razlika između skupina bila je u broju leukocita koji je bio nešto viši u skupini koja nije bila na statinskoj terapiji ( $10,4 \times 10^9 / L$  vs.  $9,7 \times 10^9 / L$ ,  $p = 0,005$ ). Detaljni podaci o ostalim osobinama ovih dviju skupina dostupni su u tablici 3.1 i 3.2.

Tablica 3.1. Demografske osobitosti bolesnika

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h (N = 2 547)	Statin nije primijenjen unutar 24 h (N = 292)	P-vrijednost
Prosječna starost, godine (medijan, IQR)	65 (57 - 75)	68 (57 - 78 )	0,108
Muški spol, n (%)	1 785 (69%)	195 (66%)	0,248
Atipična prezentacija, n (%)	209 (8%)	31 (11%)	0,149
BMI (medijan, IQR)	28 (26 - 31)	28 (25 - 31)	<b>0,045</b>
Puls (medijan, IQR)	77 (68 - 88)	80 (70 - 90)	<b>0,038</b>
Sistolički tlak (mmHg) (medijan, IQR)	140 (120 - 150)	135 (120 - 150)	<b>0,01</b>
Ishemijske promjene na EKG-u, n (%)	1 942 (75%)	224 (76%)	0,762
Blok provođenja lijevom ili desnom granom, n (%)	123 (5%)	19 (7%)	0,210
Liječenje samo medikamentnom terapijom, n (%)	403 (16%)	49 (17%)	0,644
Vrijeme od početka simptoma do prezentacije (FMC)			
< 2 sata	639 (25%)	76 (26%)	0,729
< 6 sati	1 519 (59%)	181 (61%)	0,447
< 12 sati	1 859 (72%)	218 (74%)	0,555
< 24 sata	2 043 (79%)	248 (84%)	0,061
Tip ACS			
STEMI, n (%)	1 316 (51%)	162 (55%)	0,222
NSTEMI, n (%)	893 (35%)	91 (31%)	0,185
UA, n (%)	372 (14%)	43 (15%)	0,958
Komorbiditeti			
Obiteljska anamneza KV bolesti, n (%)	984 (40%)	124 (46%)	<b>0,041</b>
Dijabetes melitus, n (%)	710 (28%)	75 (25%)	0,416
Arterijska hipertenzija, n (%)	2 003 (78%)	216 (73%)	0,059
Dislipidemija, n (%)	1 437 (56%)	136 (46%)	<b>0,001</b>
Ishemijska bolest srca, n (%)	827 (32%)	73 (25%)	<b>0,009</b>

Tablica 3.2. (Nastavak)

Pušenje, n (%)	896 (35%)	113 (39%)	0,190
Srčano zatajivanje, n (%)	110 (4%)	11 (4%)	0,658
Kronična opstruktivna plućna bolest, n (%)	130 (5%)	19 (6%)	0,332
Kronična bubrežna bolest, n (%)	264 (10%)	51 (17%)	<b>&lt; 0,001</b>
Neoplazme, n (%)	167 (7%)	24 (8%)	0,309
<b>Kronična terapija</b>			
Acetilsalicilna kiselina, n (%)	744 (29%)	70 (24%)	0,053
Inhibitor P2Y12 receptora, n (%)	313 (12%)	30 (10%)	0,300
ACEI, n (%)	1 142 (45%)	119 (40%)	0,159
Beta blokatori, n (%)	927 (36%)	91 (31%)	0,064
Statini, n (%)	714 (28%)	33 (11%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Terapija tijekom hospitalizacije</b>			
Aspirin, n (%)	2 526 (98%)	268 (91%)	<b>&lt; 0,001</b>
P2Y12 inhibitori	2 291 (89%)	281 (74%)	<b>&lt; 0,001</b>
Klopidogrel, n (%)	1 567 (61%)	99 (34%)	<b>&lt; 0,001</b>
Tikagrelor, n (%)	813 (32%)	129 (44%)	<b>&lt; 0,001</b>
ACEI, n (%)	1 909 (74%)	151 (51%)	<b>&lt; 0,001</b>
UNFH, n (%)	854 (33%)	108 (36%)	0,261
Enoxaparin, (%)	773 (30%)	42 (14%)	<b>&lt; 0,001</b>
Fondaparinux, n (%)	333 (13%)	23 (8%)	<b>0,010</b>
Integrilin, n (%)	622 (24%)	62 (21%)	0,203
Nitrati, n (%)	970 (38%)	100 (34%)	0,118
Koronarografija, n (%)	2 350(91%)	256 (86%)	<b>0,011</b>
PCI, n (%)	1 946 (76%)	214 (72%)	0,225
EFLV (%) (medijan, IQR)	50% (43% – 60%)	50% (40% - 55%)	<b>0,002</b>
Duljina hospitalizacije (dana), (medijan, IQR)	5 (3 - 7)	4 (2 - 6)	<b>0,003</b>
Kolesterol (mmol/L) (medijan, IQR)	4,9 (4,0 – 5,5)	5 (4,2 – 5,5)	0,305
Trigliceridi (mmol/L) (medijan, IQR)	1,4 (1,0 – 2,0)	1,5 (1,1 – 2,0)	0,071
HDL (mmol/L) (medijan, IQR)	1,29 (1 – 1,66)	1,08 (0,9 – 1,28)	0,365
LDL (mmol/L) (medijan, IQR)	3,48 (2,68 – 3,84)	3,41 (2,71– 3,8)	0,952
Kreatinin (μmol/L) (medijan, IQR)	92 (77 - 109)	90,5 (76 - 109)	0,543
Leukociti (x10 <sup>9</sup> / L)	9,7 (7,9 – 12,2)	10,4 (8,4 – 12,6)	<b>0,005</b>
Hemoglobin (g/L)	140 (129 - 150)	141 (129 - 151)	0,758
Trombociti (x10 <sup>9</sup> / L)	223 (188 - 260)	229 (186 - 267)	0,477

## 5.2 Angiografske osobine u bolesnika

U ispitivanoj skupini rjeđe se koristio trans-radijalni pristup prilikom koronarografije (36% vs 50%,  $p = 0,004$ ), češće se radio PCI samo jedne lezije (79% nasuprot 77%,  $p = 0,005$ ) te su češće imali bolji TIMI protok prije i nakon obavljenog PCI-a (preproceduralni TIMI  $< 3$  u ispitivanoj skupini u 71% ispitanika nasuprot 77% u kontrolnoj skupini,  $p < 0,001$ , postproceduralni TIMI  $> 2$  u 98,9% ispitanika u ispitivanoj skupini nasuprot 98% ispitanika u kontrolnoj skupini,  $p = 0,031$ ) iako sveukupno nije bilo statistički značajne razlike u uspješnosti PCI-a između ove dvije skupine (99% nasuprot 99%,  $p = 0,768$ ). Detaljni podaci o angiografskim razlikama između ove dvije skupine dostupni su u tablici 4.

Tablica 4. Angiografske karakteristike bolesnika

Karakteristika	Statin primijenjen unutar 24 h	Statin nije primijenjen unutar 24 h	P-vrijednost
<b>Trans-radijalni pristup, n (%)</b>	383 (36%)	52 (50%)	<b>0,004</b>
<b>Tip krvotoka</b>			
<b>Desni, n (%)</b>	720 (75%)	81 (76%)	0,260
<b>Lijevi, n (%)</b>	162 (17%)	13 (12%)	
<b>Balansirani, n (%)</b>	75 (8%)	12 (11%)	
<b>Višežilna koronarna bolest, n (%)</b>	1 427 (61%)	148 (58%)	0,370
<b>Ciljna lezija</b>			
<b>LMCA, n (%)</b>	126 (6%)	17 (7%)	0,403
<b>LAD, n (%)</b>	1 367 (62%)	143 (60%)	0,399
<b>RCA, n (%)</b>	1 238 (56%)	135 (56%)	0,946
<b>LCx, n (%)</b>	701 (32%)	70 (29%)	0,376
<b>Broj tretiranih lezija</b>			
<b>Jedna, n (%)</b>	1 522 (79%)	165 (77%)	<b>0,005</b>
<b>Dvije, n (%)</b>	340 (18%)	46 (22%)	
<b>Tri, n (%)</b>	61 (3%)	2 (1%)	
<b>Četiri, n (%)</b>	9 (0%)	0	
<b>Vrsta stenta</b>			
<b>BMS, n (%)</b>	944 (49%)	65 (30%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>DES, n (%)</b>	922 (48%)	141 (66%)	
<b>Aspiracija tromba, n (%)</b>	35 (2%)	5 (2%)	0,592
<b>Timi protok</b>			
<b>Preproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	40 (2%)	18 (7%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Preproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	1 623 (69%)	181 (70%)	
<b>Preproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	421 (18%)	39 (15%)	
<b>Preproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	266 (11%)	18 (7%)	
<b>Postproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	0	0	<b>0,031</b>
<b>Postproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	21 (0,9%)	2 (0,8%)	
<b>Postproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	5 (0,2%)	3 (1,2%)	
<b>Postproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	2 324 (98,9%)	251 (98%)	
<b>Uspješni PCI, n (%)</b>	2 327 (99%)	253 (99%)	0,768

### 5.3 Klinički ishodi

Opće stope smrtnosti prije prilagodbe za potencijalne čimbenike zbunjivanja bile su značajno niže u ispitivanoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Unutarbolnička smrtnost 2,3% nasuprot 10,1% u kontrolnoj skupini  $p < 0,001$ , 30 dnevna smrtnost 6,7% nasuprot 16,5%,  $p < 0,001$ , 3 mjesечna smrtnost 7,4% nasuprot 18,2%,  $p < 0,001$  i 6 mjesечna smrtnost 10% nasuprot 21,5%,  $p < 0,001$  (tablica 5).

Tablica 5. Klinički ishodi (opće stope mortaliteta)

Karakteristika	Statin primijenjen unutar 24 h N (%)	Statin nije primijenjen unutar 24 h N (%)	P-vrijednost
Unutarbolnička smrtnost	60 (2,3%)	30 (10,1%)	< 0,001
30-dnevna smrtnost	77 (6,7%)	32 (16,5%)	< 0,001
3-mjesečna smrtnost	83 (7,4%)	34 (18,2%)	< 0,001
6-mjesečna smrtnost	101 (10%)	39 (21,5%)	< 0,001

Korelacijskom analizom između angiografskih osobitosti i smrtnosti nađena je značajna korelacija između sljedećih karakteristika i povećane smrtnosti: starije dobi, prezentacije atipičnim simptomima, nižih vrijednosti sistoličkog tlaka, viših vrijednosti srčanih otkucaja u minuti, bloka provođenja lijevom granom, tipu akutnog koronarnog sindroma (STEMI), povijesti dijabetesa, povijesti srčanog zatajivanja, povijesti KOPB-a (kronična opstruktivna plućna bolest), povijesti kroničnog bubrežnog zatajivanja, niže EFLV-a te vrijednosti kreatinina. Niža smrtnost je povezana s: obiteljskom anamnezom značajnom za kardiovaskularne bolesti, povijesti dislipidemije, primjeni acetilsalicilne kiseline, ACEI i BB tijekom hospitalizacije, koronarografije i PCI-a. Detaljni podaci o ovoj analizi nalaze se u tablici 6.1 i 6.2.



Tablica 6.1 Povezanost demografskih osobitosti ispitanika s unutarbolničkom smrtnošću

Osobine	Statin primijenjen unutar 24 h (p)	Statin nije primijenjen unutar 24 h (p)	Ukupna populacija (p)
Dob	< 0,001	0,001	< 0,001
Spol	0,120	0,475	0,078
Atipična prezentacija	0,014	0,560	0,012
BMI	0,274	0,176	0,05
Niži sistolički tlak	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Viša vrijednost pulsa	< 0,001	0,106	< 0,001
Ishemijske promjene na EKG-u	0,091	0,061	0,012
Blok provođenja lijevom ili desnom granom	< 0,001	0,516	< 0,001
Liječenje samo medikamentnom terapijom	0,006	< 0,001	< 0,001
Vrijeme od početka simptoma do prezentacije (FMC)			
< 2 sata	0,141	0,757	0,165
< 6 sati	0,728	0,086	0,300
< 12 sati	0,604	0,177	0,869
< 24 sata	0,260	0,266	0,500
STEMI	0,250	0,030	0,016
NSTEMI	0,539	0,355	0,795
UA	0,013	0,066	0,002
Obiteljska anamneza KV bolesti	0,026	0,157	0,013
Dijabetes melitus	0,048	0,113	0,001
Arterijska hipertenzija	0,772	0,075	0,540
Dislipidemija	0,014	0,580	0,008
Ishemijska bolest srca	0,106	0,789	0,204
Pušenje	0,149	0,141	0,055
Srčano popuštanje	0,004	0,907	0,028
Kronična opstruktivna plućna bolest	0,003	0,488	0,039
Kronična bubrežna bolest	< 0,001	0,310	< 0,001
Neoplazme	0,528	0,245	0,192
Kronična terapija			
Acetilsalicilna kiselina	0,354	0,621	0,868
Inhibitor P2Y12 receptora	0,676	0,546	0,425
ACEI	0,573	0,725	0,566
Beta blokatori	0,406	0,247	0,237
Statini	0,152	0,412	0,949
Neoplazme	0,528	0,245	0,192

Tablica 6.2. (Nastavak)

<b>Terapija tijekom hospitalizacije</b>			
<b>Acetilsalicilna kiselina</b>	0,497	<b>0,029</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Klopidogrel</b>	0,279	0,357	0,798
<b>Tikagrelor</b>	0,502	0,110	0,365
<b>ACEI</b>	<b>0,007</b>	0,098	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Beta blokatori</b>	<b>0,049</b>	0,090	<b>&lt; 0,001</b>
<b>UNFH</b>	0,442	0,438	0,734
<b>Enoxaparin</b>	0,897	0,887	0,329
<b>Fondaparinux</b>	0,549	0,231	0,761
<b>Integrilin</b>	0,206	0,893	0,200
<b>Nitrati</b>	0,801	0,645	0,592
<b>Koronarografija</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PCI</b>	0,055	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Niža EFLV</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Duljina hospitalizacije</b>	0,932	0,287	0,684
<b>Viša vrijednost kolesterola (mmol/L)</b>	0,671	0,087	0,330
<b>Viša vrijednost triglicerida (mmol/L)</b>	0,807	0,838	0,868
<b>Viša vrijednost HDL-a (mmol/L)</b>	0,561	0,787	0,574
<b>Viša vrijednost LDL-a (mmol/L)</b>	0,167	0,151	0,064
<b>Viša vrijednost kreatinina (<math>\mu</math>mol/L)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Viši broj leukocita (<math>\times 10^9</math> / L)</b>	0,894	0,417	0,934
<b>Viša vrijednost hemoglobina (g/L)</b>	0,293	0,806	0,349
<b>Viši broj trombocita (<math>\times 10^9</math> / L)</b>	0,498	0,170	0,266

Analizom korelacije između angiografskih osobina i smrtnosti nađena je povezanost samo između radijalnog pristupa u kontrolnoj skupini i manje smrtnosti ( $p = 0,002$ ) te između ciljne lezije debla lijeve koronarne arterije i veće smrtnosti u ispitivanoj skupini, kontrolnoj skupini i cjelokupnoj populaciji ( $p < 0,001$ ). Detaljni podaci dostupni su u tablici 7.

Tablica 7. Povezanost angiografskih osobina s kliničkim ishodom

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h (p)	Statin nije primijenjen unutar 24 h (p)	Ukupna populacija (p)
Trans-radijalni pristup	0,586	<b>0,002</b>	0,330
Višežilna koronarna bolest	0,508	0,432	0,821
<b>Ciljna lezija</b>			
LMCA	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
LAD	0,813	0,806	0,881
RCA	0,629	0,298	0,333
LCx	0,687	0,850	0,742
<b>Broj tretiranih lezija</b>	0,548	0,739	0,548
<b>Vrsta stenta</b>			
BMS	0,421	0,156	0,394
DES	0,282	0,290	0,351
Aspiracija tromba	0,410	0,536	0,319
<b>Preproceduralni TIMI protok</b>	0,305	0,716	0,156
<b>Postproceduralni TIMI protok</b>	0,911	0,560	0,860
<b>Uspješan PCI</b>	0,365	0,633	0,610

Nakon provedene multivarijatna logističke regresije za unutarbolničku smrtnost, utjecaj statina primijenjenih unutar 24 h na smanjenje navedene smrtnosti bio je statistički značajan (OR 0,25, 95% CI (0,12 – 0,51),  $p < 0,001$ ), a osim navedenoga, povezanost s povećanjem unutarbolničke smrtnosti pokazali su i dob (OR 1,07, 95% CI (1,04-1,10)  $p < 0,001$ ), STEMI (OR 2,14, 95% CI (1,01 – 4,52)  $p = 0,047$ ), niže vrijednosti sistoličkog krvnog tlak (OR 1,58, 95% CI (1,26 – 1,96)  $p < 0,001$ ), EFLV <35% (OR 3,84, 95% CI (2,02 – 7,29)  $p < 0,001$ ), ciljna lezija na deblu lijeve koronarne arterije (OR 3,26, 95% CI (1,53 – 6,96)  $p = 0,002$ ) te više vrijednosti kreatinina (OR 1,01, 95% CI (1,003 – 1,01)  $p < 0,001$ ). Potpuni rezultati multivarijatne analize za unutarbolničku smrtnost dostupni su u tablici 8.

Tablica 8. Multivarijatna logistička regresija karakteristika povezanih s unutarbolničkom smrtnošću

Osobina	OR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,25	0,12 – 0,51	< 0,001
Starost (godine)	1,07	1,04 – 1,10	< 0,001
Muški spol	0,75	0,39 – 1,43	0,375
STEMI	2,14	1,01 – 4,52	<b>0,047</b>
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,58	1,26 – 1,96	< 0,001
Ejekcijska frakcija niža od 35%	3,84	2,02 – 7,29	< 0,001
Tikagrelor	0,74	0,38 – 1,44	0,369
Ciljna lezija LMCA	3,26	1,53 – 6,96	<b>0,002</b>
Kreatinin (μmol/l)	1,01	1,003 – 1,01	< 0,001

CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); OR - omjer izgleda (eng. odds ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)

U tablici 9 dostupni su rezultati analize interakcija između osobina uključenih u multivarijatnu analizu i smrtnosti. Navedenom analizom nije nađeno značajnih interakcija između navedenih osobina.

Tablica 9. Multivarijatna logistička regresijska analiza interakcija nezavisnih karakteristika povezanih sa smrtnošću

Par interakcija	P-vrijednost
Statin unutar 24 h i Starost	0,253
Statin unutar 24 h i Muški spol	0,491
Statin unutar 24 h i STEMI	0,802
Statin unutar 24 h i Sistolički krvni tlak (mmHg)	0,087
Statin unutar 24 h i Ejekcijska frakcija niža od 35%	0,974
Statin unutar 24 h i Tikagrelor	0,166
Statin unutar 24 h i Ciljna lezija LMCA	0,618
Statin unutar 24 h i Kreatinin (μmol/l)	0,836

Nakon provedene multivarijatne logističke regresije za ishod 30-dnevne smrtnosti utjecaj statina primijenjenih unutar 24 h je također ostao statistički značajan (OR 0,37, 95% CI (0,18 – 0,73),  $p < 0,001$ ), a osim navedenog utjecaj na 30-dnevnu smrtnost još su pokazali i dob (OR 1,06, 95% CI (1,03-1,09)  $p < 0,001$ ), STEMI (OR 2,53, 95% CI (1,27 – 5,06)  $p = 0,008$ ),

niža vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (OR 1,40, 95% CI (1,15 – 1,71)  $p < 0,001$ ), EFLV <35% (OR 3,05, 95% CI (1,67 – 5,55)  $p < 0,001$ ), ciljna lezija na deblu lijeve koronarne arterije (OR 3,62, 95% CI (1,64 – 7,97)  $p = 0,001$ ) i više vrijednosti kreatinina (OR 1,004, 95% CI (1,001 – 1,007)  $p = 0,001$ ). Potpuni rezultati multivarijatne analize za 30-dnevnu smrtnost dostupni su u tablici 10.

Tablica 10. Multivarijatna logistička regresija karakteristika povezanih s 30-dnevnom smrtnošću

Osobina	OR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,37	0,18 – 0,73	<b>0,004</b>
Starost (godine)	1,06	1,03 – 1,09	<b>&lt; 0,001</b>
Muški spol	1,02	0,55 – 1,88	0,956
STEMI	2,53	1,27 – 5,06	<b>0,008</b>
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,40	1,15 – 1,71	<b>0,001</b>
Ejekcijska frakcija niža od 35%	3,05	1,67 – 5,55	<b>&lt; 0,001</b>
Tikagrelor	0,70	0,38 – 1,32	0,277
Ciljna lezija LMCA	3,62	1,64 – 7,97	<b>0,001</b>
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,004	1,001 – 1,007	<b>0,001</b>

CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); OR - omjer izgleda (eng. odds ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)

Rezultati multivarijatne logističke regresije za ishod smrtnosti nakon 3 mjeseca dostupni su u tablici 11. Kao i kod modela za unutarbolničku smrtnost i 30-dnevnu smrtnost, utjecaj statina primijenjenih unutar 24 h ostao je statistički značajan (OR 0,37, 95% CI (0,19 – 0,73)  $p = 0,004$ ) uz i dalje značajne učinke dobi, STEMI, niže vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, EFLV < 35%, lezije LMCA i više vrijednosti kreatinina.

Tablica 11. Multivarijatna logistička regresija karakteristika povezanih sa smrtnošću nakon 3 mjeseca

Karakteristika	OR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,37	0,19 – 0,73	<b>0,004</b>
Starost (godine)	1,06	1,03 – 1,09	<b>&lt; 0,001</b>
Muški spol	1,02	0,55 – 1,88	0,956
STEMI	2,53	1,27 – 5,06	<b>0,008</b>
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,40	1,15 – 1,71	<b>0,001</b>
Ejekcijska frakcija niža od 35%	3,05	1,67 – 5,55	<b>&lt; 0,001</b>
Tikagrelor	0,70	0,38 – 1,32	0,277
Ciljna lezija LMCA	3,63	1,65 – 7,97	<b>0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)	1,01	1,002 – 1,01	<b>0,001</b>

CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); OR - omjer izgleda (eng. odds ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)

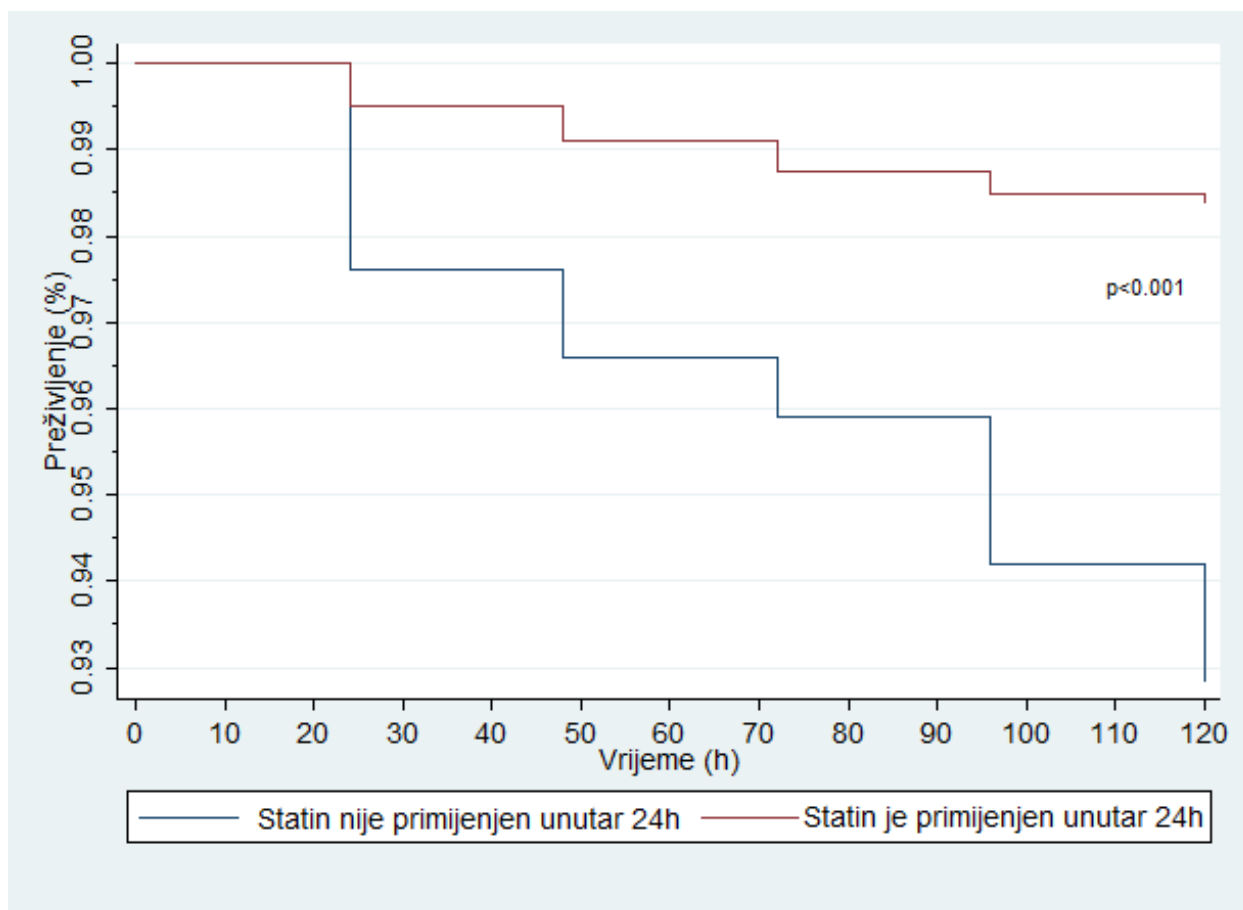
Tablica 12 prikazuje multivarijatnu logističku regresiju između 6-mjesečne smrtnosti u istom modelu kao i za ranije ishode. I ovdje primjena statina unutar 24 h ostaje statistički značajna (OR 0,48 95% CI (0,24 – 0,94)  $p = 0,032$ ) uz i dalje značajan utjecaj dobi, STEMI, niže vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, EFLV < 35%, lezije LMCA i više vrijednosti kreatinina. Za razliku od ranijih ishoda, kod ovog ishoda je također vidljiv značajan utjecaj tikagrelora nasuprot klopidozola na 6-mjesečnu smrtnost (OR 0,53, 95% CI (0,29 – 0,95)  $p = 0,033$ ).

Tablica 12. Multivarijatna logistička regresija karakteristika povezanih sa smrtnošću nakon 6 mjeseci

Karakteristika	OR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,48	0,24 – 0,94	<b>0,032</b>
Starost (godine)	1,07	1,04 – 1,09	<b>&lt; 0,001</b>
Muški spol	1,002	0,57 – 1,77	0,996
STEMI	2,31	1,24 – 4,30	<b>0,008</b>
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,45	1,20 – 1,75	<b>&lt; 0,001</b>
Ejekcijska frakcija niža od 35%	2,54	1,43 – 4,51	<b>0,002</b>
Tikagrelor	0,53	0,29 – 0,95	<b>0,033</b>
Ciljna lezija LMCA	3,75	1,74 – 8,10	<b>0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)	1,01	1,002 – 1,01	<b>&lt; 0,001</b>

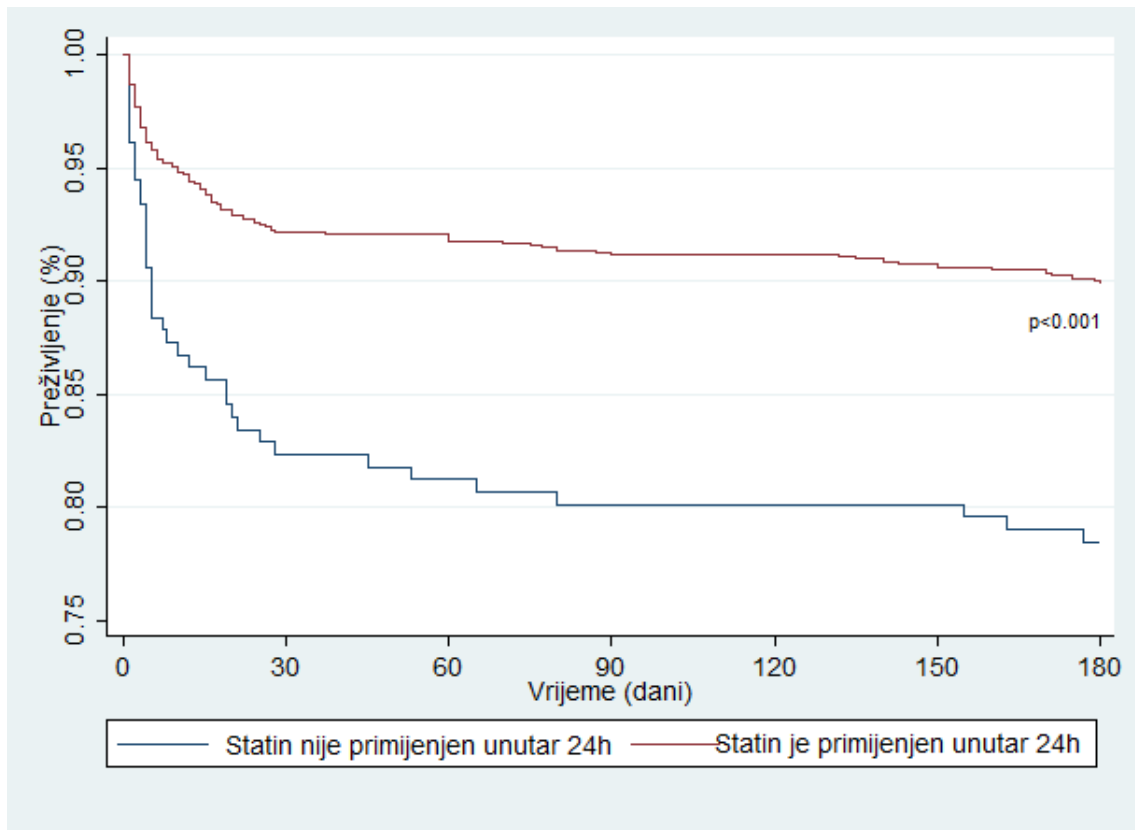
CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); OR - omjer izgleda (eng. odds ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)

Slika 16 predstavlja Kaplan-Meierovu krivulju za unutarbolničku smrtnost tijekom perioda od 120 sati hospitalizacije ( $p < 0,001$ ).



Slika 16. Kaplan Meierova krivulja unutarbolničkog preživljenja (opće stope smrtnosti)

Slika 17 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju preživljenja za 6-mjesečno preživljenje i opće stope smrtnosti uz značajnu razliku između kontrolne i ispitivane skupine  $p < 0,001$ .



Slika 17. Kaplan Meier krivulja 6-mjesečnog preživljenja (opće stope smrtnosti)

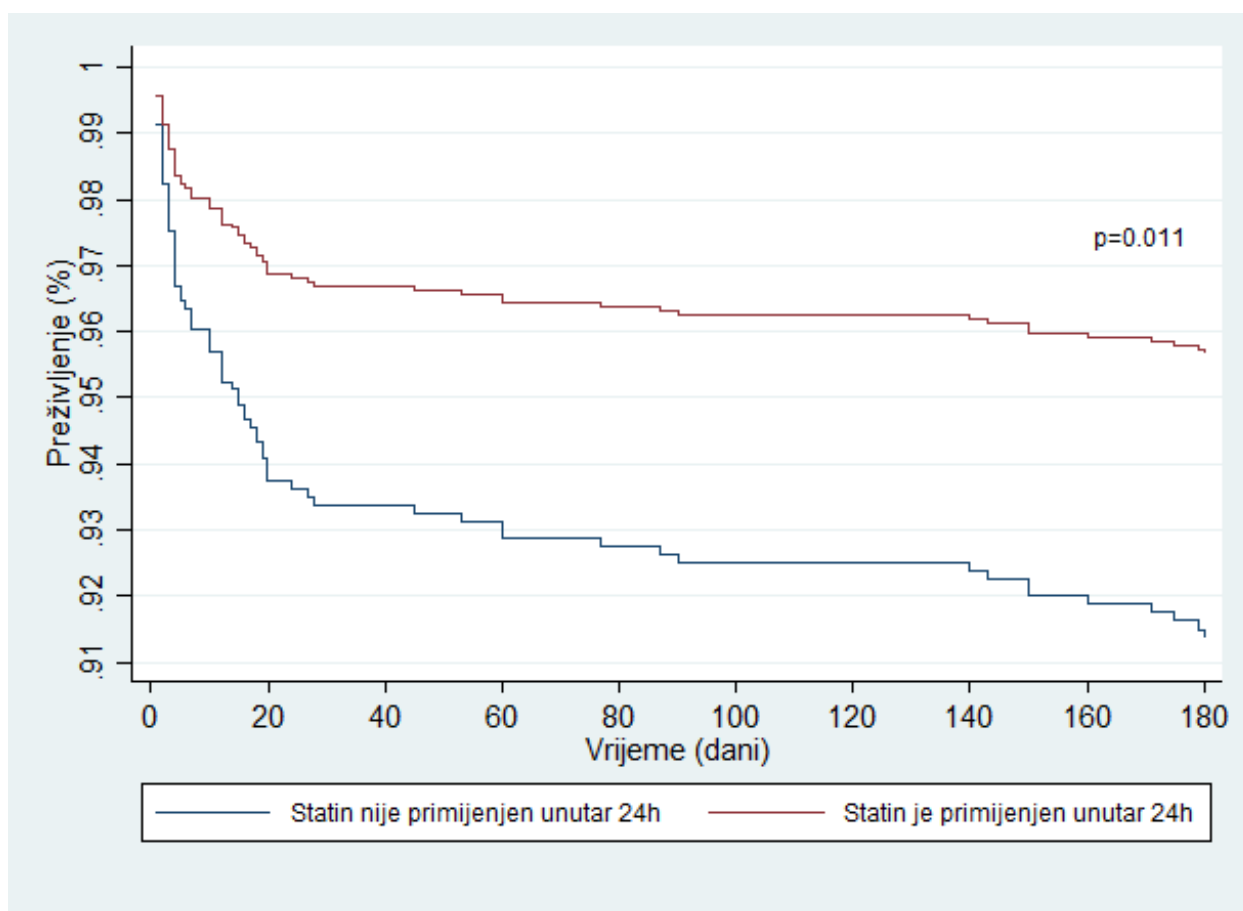
U svrhu bolje analize smrtnosti, a s obzirom na dostupnost vremenske komponente, provedena je i Cox regresijska analiza 6-mjesečne smrtnosti. Njezin rezultat i dalje pokazuje značajni utjecaj rane primjene statina na 6-mjesečnu smrtnost (HR 0,49 95% CI (0,28 – 0,85)  $p = 0,011$ ) uz i dalje značajan utjecaj osobina dobi, STEMI, niže vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, EFLV < 35%, tikagrelora, lezije LMCA i viših vrijednosti kreatinina (tablica 13). Grafički prikaz navedene Cox regresijske analize vidljiv je na slici 18.



Tablica 13. Cox regresijska analiza preživljenja 6 mjeseci nakon akutnog koronarnog sindroma

Osobina	HR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,49	0,28 – 0,85	<b>0,011</b>
Starost (godine)	1,06	1,04 – 1,08	<b>&lt; 0,001</b>
Muški spol	0,91	0,55 – 1,51	0,733
STEMI	2,05	1,17 – 3,57	<b>0,012</b>
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,35	1,16 – 1,57	<b>&lt; 0,001</b>
Ejekcijska frakcija niža od 35%	2,37	1,43 – 3,92	<b>0,001</b>
Tikagrelor	0,55	0,33 – 0,91	<b>0,021</b>
Ciljna lezija LMCA	2,91	1,59 – 5,33	<b>0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)	1,003	1,001 – 1,005	<b>&lt; 0,001</b>

CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); HR - omjer rizika (eng. hazard ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)



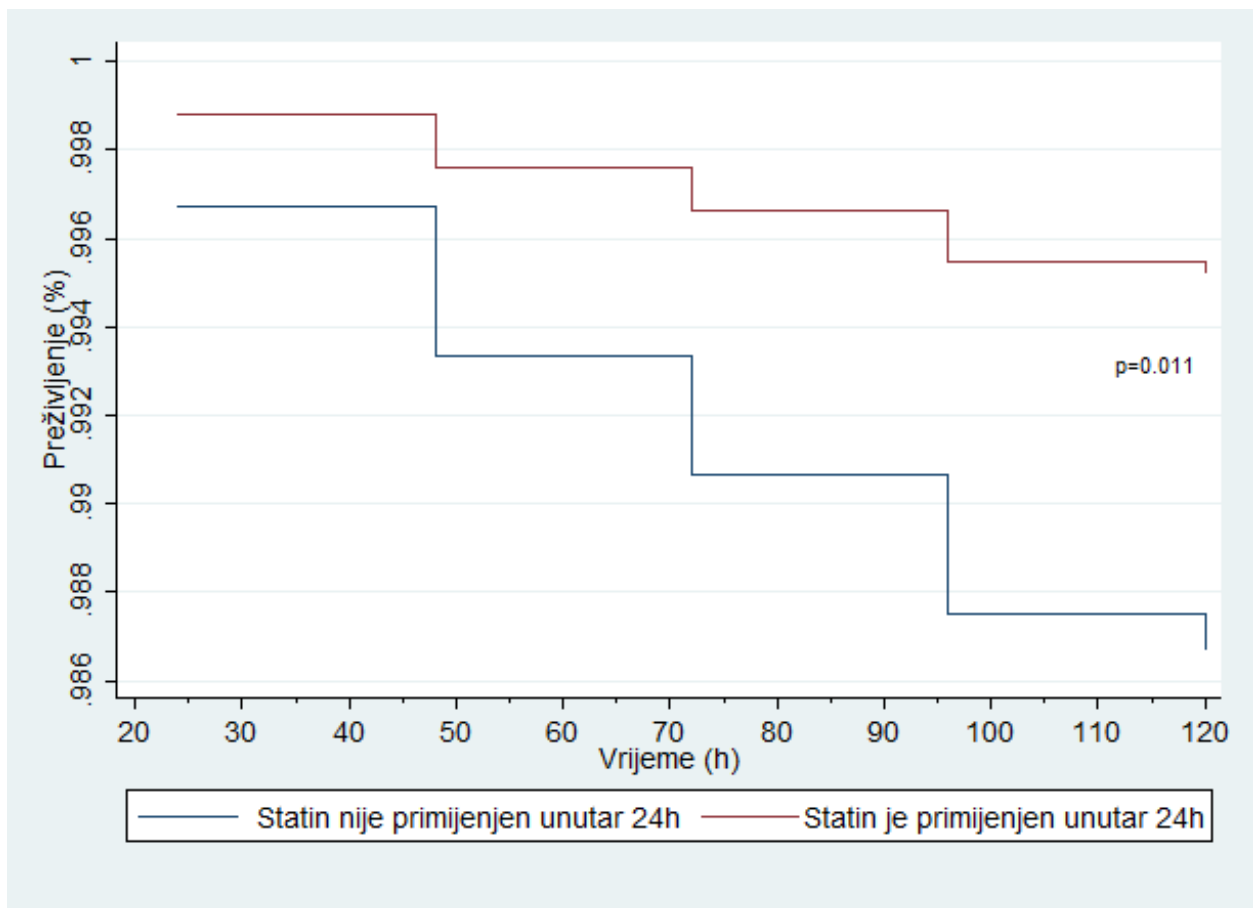
Slika 18. Cox regresijska analiza preživljenja 6 mjeseci nakon akutnog infarkta miokarda u ovisnosti o primjeni statina unutar 24 h prilagođeno za spol, dob, tip akutnog koronarnog sindroma, sistolički krvni tlak, ejekcijsku frakciju prilikom prezentacije, primjenu tikagrelora, LMCA kao ciljnu leziju te serumsku koncentraciju kreatinina. LMCA – eng. left main coronary artery

Cox regresijska analiza unutarbolničke smrtnosti dostupna je u tablici 14 uz grafički prikaz na slici 19 uz i dalje statistički značajan učinak rane primjene statina na smrtnost i kod ovog kliničkog ishoda (HR 0,36 95% CI (0,16 – 0,78) p = 0,011). Osim rane primjene statina i dalje postoji statistički značajan učinak dobi, nižih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, EFLV < 35%, lezije LMCA i viših vrijednosti kreatinina. Za razliku od ranije prikazane logističke regresijske analize korištenjem i vremenske komponente nastupa kliničkog ishoda unutarbolničke smrtnosti u sklopu Cox regresijske analize, STEMI nije pokazao statistički značajan učinak na unutarbolničku smrtnost.

Tablica 14. Cox regresijska analiza unutar-bolničkog preživljenja nakon akutnog koronarnog sindroma

Karakteristika	HR	95% CI	P-vrijednost
Statin unutar 24 h	0,36	0,16 – 0,78	<b>0,011</b>
Starost (godine)	1,08	1,05 – 1,12	<b>&lt; 0,001</b>
Muški spol	0,65	0,32 – 1,31	0,229
STEMI	1,39	0,62 – 3,11	0,418
Sistolički krvni tlak (mmHg)	1,45	1,13 – 1,85	<b>0,003</b>
Ejekcijska frakcija niža od 35%	3,48	1,67 – 7,23	<b>0,001</b>
Tikagrelor	0,68	0,31 – 1,48	0,334
Ciljna lezija LMCA	2,51	1,14 – 5,56	<b>0,022</b>
Kreatinin (μmol/l)	1,004	1,001 – 1,006	<b>&lt; 0,001</b>

CI - interval pouzdanosti (eng. confidence interval); HR - omjer rizika (eng. hazard ratio); LMCA (eng. left main coronary artery)



Slika 19. Cox regresijska analiza unutarbolničkog preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda u ovisnosti o primjeni statina unutar 24h prilagođeno za spol, dob, tip akutnog koronarnog sindroma, sistolički krvni tlak, ejectivesku frakciju prilikom prezentacije, primjenu tikagrelora, LMCA kao ciljnu leziju te serumsku koncentraciju kreatinina. LMCA – eng. left main coronary artery

Kao dodatnu metodu balansiranja demografskih osobitosti među skupinama proveli smo IPW analizu. Balansirane demografske osobitosti ispitivane i kontrolne skupine vidljive su u tablici 15.1 i 15.2. Nakon balansiranja nije bilo statistički značajnih razlika između opažanih karakteristika.

Tablica 15.1. Demografske osobitosti ispitanika nakon provedene IPW analize

Osobitost	Statin primijenjen unutar 24 h N = 1 225	Statin nije primijenjen unutar 24 h N = 1 169	P-vrijednost
Prosječna starost, godine (medijan, IQR)	64 (56 - 74)	64 (55 - 75)	0,781
Muški spol, n (%)	873 (71%)	833 (71%)	0,993
Atipična prezentacija, n (%)	79 (6,4%)	66 (6%)	0,633
BMI (medijan, IQR)	28 (26 - 31)	28 (25 - 31)	0,367
Puls (medijan, IQR)	77 (67 - 88)	78 (68 - 90)	0,789
Sistolički tlak (mmHg) (medijan, IQR)	140 (120 - 150)	140 (120 - 150)	0,910
Ishemijske promjene na EKG-u, n (%)	954 (78%)	802 (69%)	0,071
Blok provođenja lijevom ili desnom granom, n (%)	53 (4%)	42 (4%)	0,565
Liječenje samo medikamentnom terapijom, n (%)	75 (6,2%)	85 (7,2%)	0,696
Vrijeme od početka simptoma do prezentacije (FMC)			
< 2 sata	324 (27%)	265 (23%)	0,314
< 6 sati	763 (62%)	660 (56%)	0,223
< 12 sati	921 (75%)	878 (75%)	0,980
< 24 sata	1 002 (82%)	976 (84%)	0,641
Tip ACS			
STEMI, n (%)	691 (56%)	630 (54%)	0,614
NSTEMI, n (%)	378 (31%)	302 (26%)	0,235
UA, n (%)	156 (13%)	237 (20%)	0,075
Komorbiditeti			
Obiteljska anamneza KV bolesti, n (%)	506 (41%)	467 (40%)	0,772
Dijabetes melitus, n (%)	318 (26%)	292 (25%)	0,810
Arterijska hipertenzija, n (%)	938 (77%)	859 (74%)	0,412
Dislipidemija, n (%)	685 (56%)	629 (54%)	0,651
Ishemijska bolest srca, n (%)	344 (28%)	339 (29%)	0,856
Pušenje, n (%)	470 (38%)	501 (43%)	0,325
Srčano zatajivanje, n (%)	37 (3%)	27 (2%)	0,647
Kronična opstruktivna plućna bolest, n (%)	65 (5%)	67 (6%)	0,807
Kronična bubrežna bolest, n (%)	115 (9,4%)	124 (11%)	0,599
Neoplazme, n (%)	74 (6%)	99 (8,5%)	0,513

Tablica 15.2. (Nastavak)

<b>Kronična terapija</b>			
<b>Acetilsalicilna kiselina, n (%)</b>	314 (26%)	345 (30%)	0,438
<b>Inhibitor P2Y12 receptora, n (%)</b>	131 (11%)	165 (14%)	0,430
<b>ACEI, n (%)</b>	518 (42%)	486 (42%)	0,889
<b>Beta blokatori, n (%)</b>	409 (33%)	351 (30%)	0,510
<b>Statini, n (%)</b>	299 (24%)	256 (22%)	0,639
<b>Terapija tijekom hospitalizacije</b>			
<b>Acetilsalicilna kiselina, n (%)</b>	1 190 (97%)	1 137 (97%)	0,936
<b>Klopidogrel, n (%)</b>	685 (56%)	650 (56%)	0,933
<b>Tikagrelor, n (%)</b>	461 (38%)	449 (38%)	0,863
<b>ACEI, n (%)</b>	864 (71%)	760 (65%)	0,172
<b>UNFH, n (%)</b>	451 (37%)	487 (42%)	0,285
<b>Enoxaparin, (%)</b>	321 (26%)	269 (23%)	0,560
<b>Fondaparinux, n (%)</b>	156 (13%)	183 (16%)	0,401
<b>Integrilin, n (%)</b>	342 (28%)	314 (27%)	0,791
<b>Nitrati, n (%)</b>	450 (37%)	414 (35%)	0,767
<b>PCI, n (%)</b>	1 066 (87%)	1 018 (87%)	0,999
<b>EFLV (%) (medijan, IQR)</b>	50 (44 - 60)	50 (45 - 60)	0,876
<b>Duljina hospitalizacije (dana), (medijan, IQR)</b>	4 (2 - 7)	4 (2 - 6)	0,123
<b>Kolesterol (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	4,9 (4 - 5,5)	5 (4,1 - 5,5)	0,698
<b>Trigliceridi (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	1,4 (1,1 - 2)	1,5 (1,1 - 2)	0,744
<b>HDL (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	1,1 (0,9 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,463
<b>LDL (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	3,5 (2,7 - 3,8)	3,4 (2,7 - 3,8)	0,531
<b>Kreatinin (μmol/L) (medijan, IQR)</b>	90 (76 - 107)	91 (76 - 106)	0,891
<b>Leukociti (x10<sup>9</sup> / L)</b>	9,8 (7,9 - 12,2)	10 (7,7 - 12,3)	0,740
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	14 (12,9 - 15)	14 (12,9 - 15,2)	0,903
<b>Trombociti (x10<sup>9</sup> / L)</b>	225 (191 - 262)	216 (186 - 257)	0,723
<b>Ishodi</b>			
<b>Unutarbolnička smrtnost</b>	23 (1,9%)	69 (5,9%)	0,002
<b>OR (95% CI)</b>	0,30 (0,14 - 0,67)		0,003

Tablica 16 prikazuje angiografske karakteristike nakon balansiranja IPW-a. Nakon provedenog balansiranja nije bilo statistički značajnih razlika među skupinama u opažanim karakteristikama.

Tablica 16. Angiografske karakteristike bolesnika nakon provedene IPW analize

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h	Statin nije primijenjen unutar 24 h	P-vrijednost
<b>Trans-radijalni pristup, n (%)</b>	217 (40%)	200 (39%)	0,839
<b>Tip krvotoka</b>			
<b>Desni, n (%)</b>	400 (76%)	349 (73%)	0,567
<b>Lijevi, n (%)</b>	88 (17%)	73 (15%)	
<b>Balansirani, n (%)</b>	40 (8%)	58 (12%)	
<b>Višežilna koronarna bolest, n (%)</b>	759 (62%)	708 (61%)	0,768
<b>Ciljna lezija</b>			
<b>LMCA, n (%)</b>	74 (6%)	82 (7%)	0,660
<b>LAD, n (%)</b>	767 (63%)	730 (62%)	0,954
<b>RCA, n (%)</b>	694 (57%)	683 (58%)	0,706
<b>LCx, n (%)</b>	391 (32%)	307 (26%)	0,150
<b>Broj tretiranih lezija</b>			
<b>Jedna, n (%)</b>	839 (79%)	772 (76%)	0,054
<b>Dvije, n (%)</b>	188 (18%)	238 (23%)	
<b>Tri, n (%)</b>	33 (3%)	10 (1%)	
<b>Četiri, n (%)</b>	5 (1%)	0	
<b>Vrsta stenta</b>			
<b>BMS, n (%)</b>	502 (47%)	392 (39%)	0,088
<b>DES, n (%)</b>	531 (50%)	608 (60%)	0,057
<b>Aspiracija tromba, n (%)</b>	20 (2%)	27 (3%)	0,510
<b>Timi protok</b>			
<b>Preproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	24 (2%)	63 (5%)	0,293
<b>Preproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	857 (70%)	767 (66%)	
<b>Preproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	217 (18%)	207 (18%)	
<b>Preproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	127 (10%)	132 (11%)	
<b>Postproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	0	0	0,218
<b>Postproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	12 (1%)	7 (1%)	
<b>Postproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	3 (0%)	14 (1%)	
<b>Postproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	1 209 (99%)	1 148 (98%)	
<b>Uspješan PCI, n (%)</b>	1 211 (99%)	1 151 (99%)	0,685

Tablica 17 prikazuje mortalitet nakon provedene IPW analize. Razlike u unutarbolničkom mortalitetu, 30-dnevnom mortalitetu i 3-mjesečnom mortalitetu ostale su statistički značajne nakon provođenja IPW analize, dok razlika u 6-mjesečnom mortalitetu između kontrolne i ispitivane skupine više nije bila značajna. Tablica 18 prikazuje OR nakon provedene logističke regresijske analize na balansiranom uzorku.

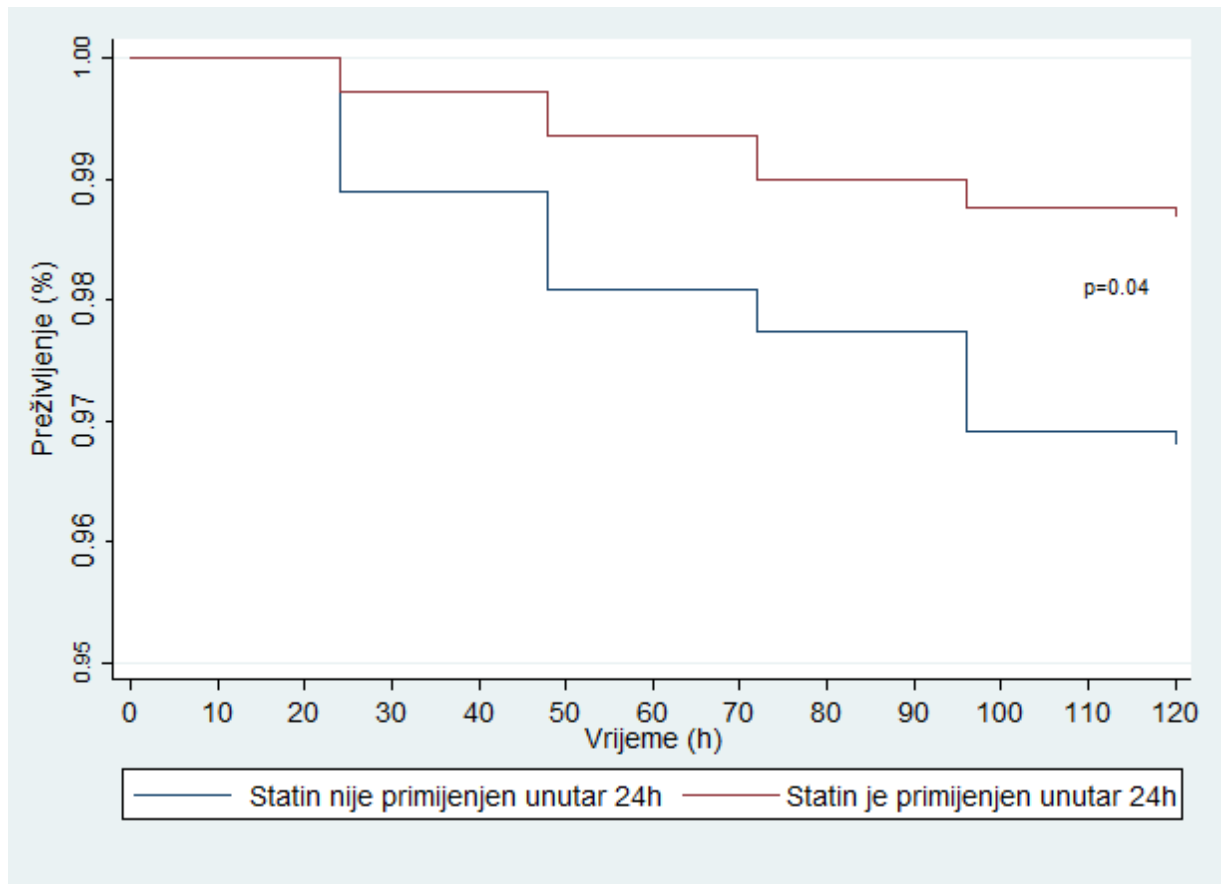
Tablica 17. Klinički ishodi nakon provedene IPW analize

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h N (%)	Statin nije primijenjen unutar 24 h N (%)	P-vrijednost
<b>Unutarbolnička smrtnost</b>	23 (1,9%)	69 (5,9%)	<b>0,002</b>
<b>30-dnevna smrtnost</b>	26 (5%)	69 (10%)	<b>0,03</b>
<b>3-mjesečna smrtnost</b>	27 (5,4%)	69 (11%)	<b>0,04</b>
<b>6-mjesečna smrtnost</b>	34 (7,5%)	79 (13%)	0,08

Tablica 18. Logistička regresijska analiza unutarbolničke, 30-dnevne, 3-mjesečne i 6-mjesečne smrtnosti u bolesnika kod kojih je primijenjena statinska terapija unutar 24 sata nakon akutnog koronarnog sindroma nakon balansiranja karakteristika IPW analizom

Ishod	OR	95% CI	P-vrijednost
<b>Unutarbolnička smrtnost</b>	0,30	0,14 – 0,67	<b>0,003</b>
<b>30-dnevna smrtnost</b>	0,46	0,22 – 0,95	<b>0,036</b>
<b>3-mjesečna smrtnost</b>	0,47	0,22 – 0,98	<b>0,044</b>
<b>6-mjesečna smrtnost</b>	0,53	0,26 – 1,07	0,078

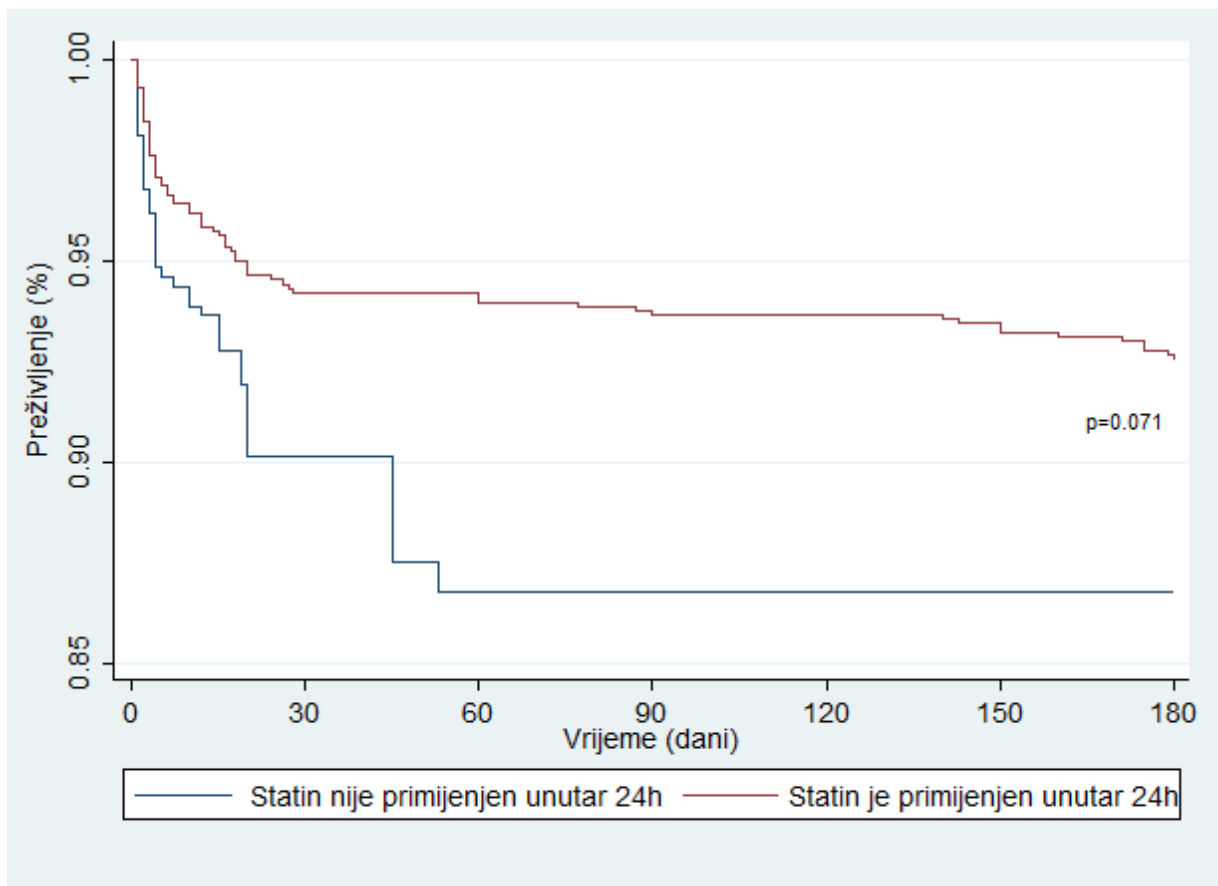
Slika 20 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju unutarbolničkog preživljenja za kontrolnu i ispitivanu skupinu nakon provedene IPW analize i balansiranja opažanih karakteristika među skupinama koja je i dalje statistički značajna ( $p = 0,04$ ).



Slika 20. Kaplan Meierova krivulja unutarbolničkog preživljenja nakon IPW analize

Slika 21 predstavlja Kaplan-Meierovu krivulju 6-mjesečnog preživljenja nakon balansiranja opažanih karakteristika IPW analizom. Razlika između ispitivane i kontrolne skupine u ovom periodu praćenja više nije bila statistički značajna ( $p = 0,071$ ).



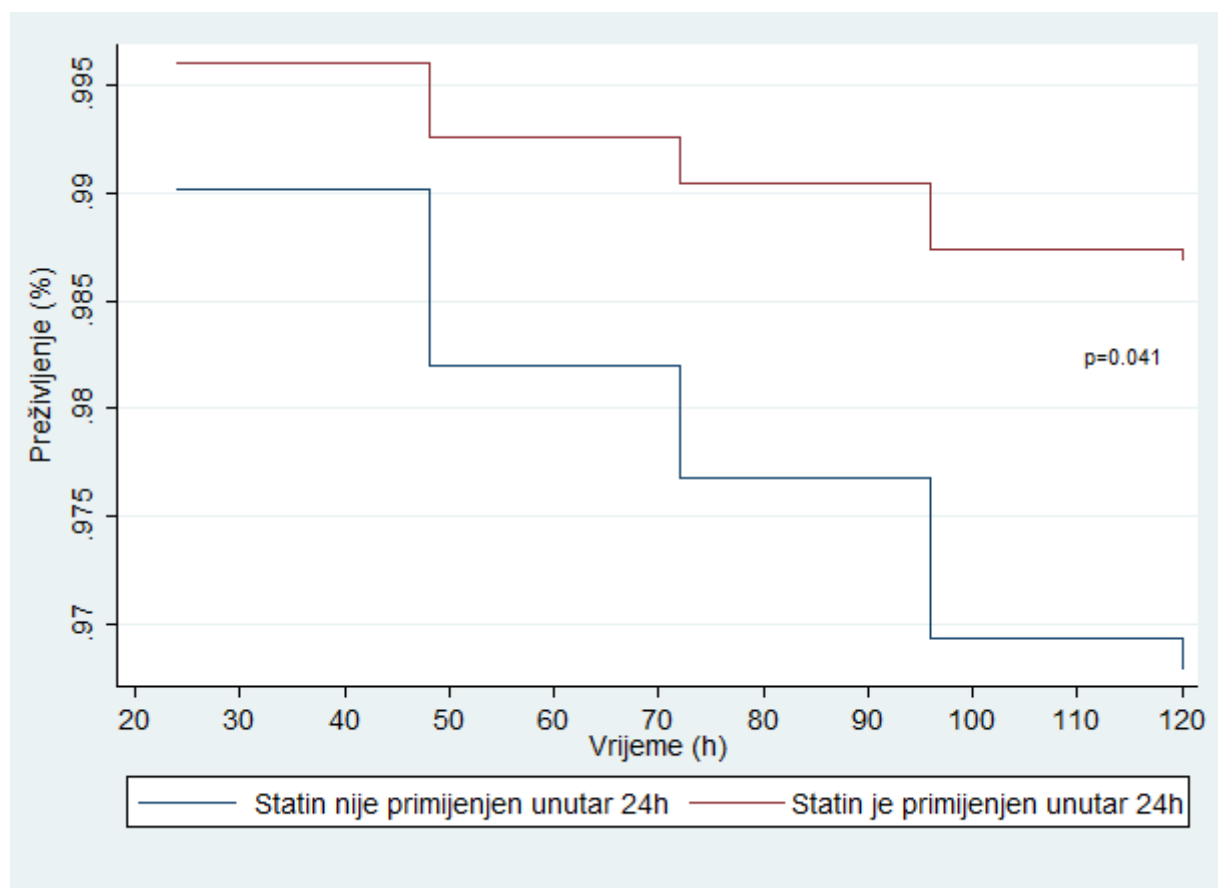


Slika 21. Kaplan Meierova krivulja 6-mjesečnog preživljenja nakon IPW analize

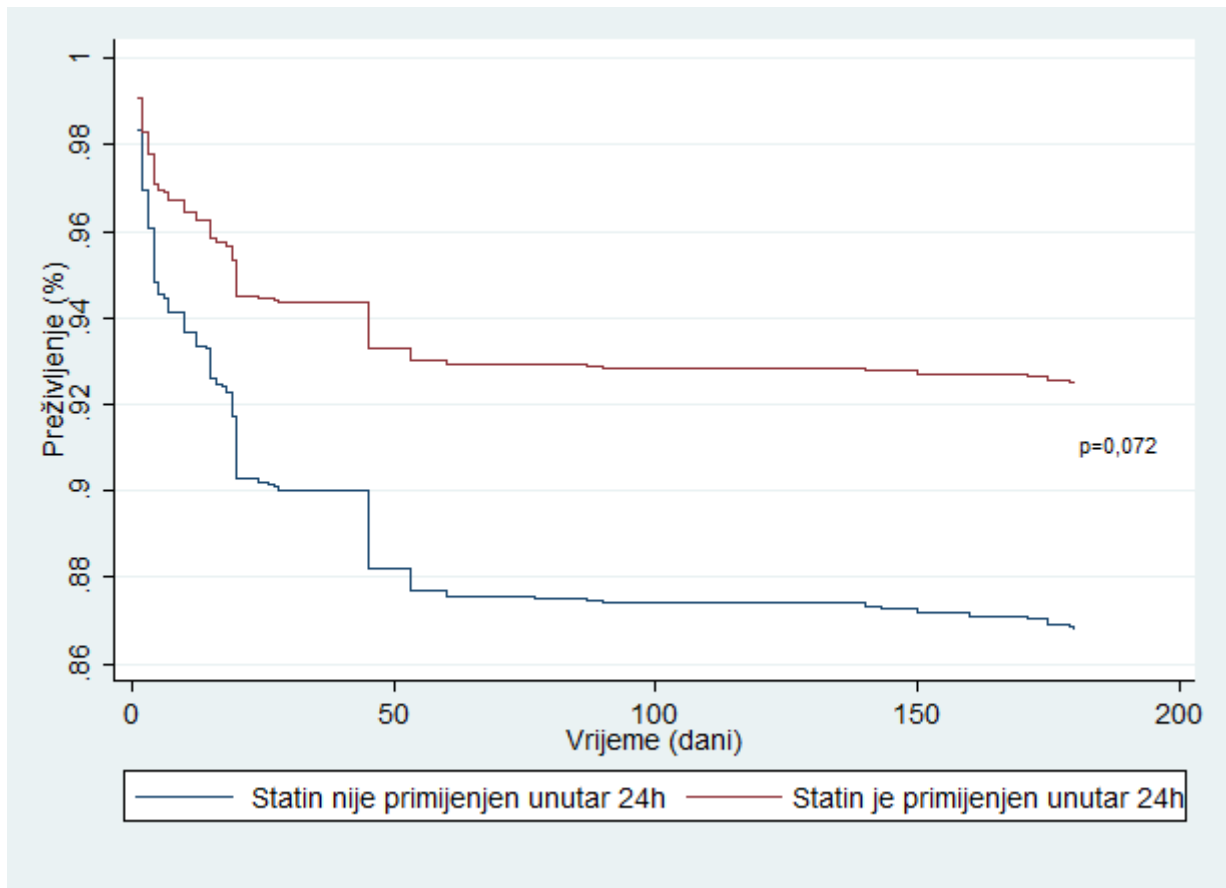
Uz provedenu logističku regresijsku analizu balansirano uzorka, u tablici 19 prikazani su rezultati Cox regresijske analize na balansirano uzorku u svrhu bolje analize smrtnosti koristeći i vremensku komponentu. Nakon provedene ove dodatne analize, rizik unutarbolničke smrtnosti je i dalje ostao statistički značajan u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (HR 0,40 95% CI 0,17-0,96,  $p = 0,041$ ), dok je razlika navedenog rizika za 6-mjesečnu smrtnost bila statistički neznačajna ( $p = 0,072$ ). Slike 22 i 23 predstavljaju grafički prikaz Cox regresijske analize za unutarbolničku i 6-mjesečnu smrtnost.

Tablica 19. Cox regresijska analiza unutarbolničke i 6-mjesečne smrtnosti u bolesnika kod kojih je primijenjena statinska terapija unutar 24 sata nakon akutnog koronarnog sindroma nakon balansiranja karakteristika IPW analizom

Ishod	HR	95% CI	P-vrijednost
Unutarbolnička smrtnost	0,40	0,17 – 0,96	<b>0,041</b>
6-mjesečna smrtnost	0,55	0,29 – 1,05	0,072



Slika 22. Cox regresijska analiza unutarbolničkog preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda u ovisnosti o primjeni statina unutar 24 h nakon IPW analize



Slika 23. Cox regresijska analiza preživljenja 6 mjeseci nakon akutnog infarkta miokarda u ovisnosti o primjeni statina unutar 24 h nakon IPW analize

## 5.4 Demografske i angiografske osobitosti u podskupini bolesnika u kojoj je mjerena reaktivnosti trombocita

Tablica 20.1 i 20.2 predstavljaju demografske osobitosti bolesnika u podskupini bolesnika kod kojih je mjerena reaktivnost trombocita. U ovu skupinu ukupno je uključeno 120 bolesnika medijana dobi 62,5 godine (IQR 53 – 69,5) od čega je 81 (67,5%) muškaraca medijana dobi 62 godine (IQR 51 – 67) i 39 (32,5%) žena medijana dobi 67 godina (IQR 59 - 75). U ispitivanoj skupini bilo je više bolesnika s arterijskom hipertenzijom (78% nasuprot 58%,  $p = 0,016$ ) i hiperlipidemijom (59% nasuprot 40%,  $p = 0,048$ ), no manje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (1% nasuprot 17%,  $p = 0,017$ ). Unatoč višoj incidenciji hiperlipidemije u ispitivanoj skupini, medijan vrijednosti kolesterola je bio niži u toj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom (4,8 mmol/L nasuprot 5,1 mmol/L,  $p = 0,015$ ) dok je medijan vrijednosti kolesterola bio niži u ispitivanoj skupini (79  $\mu\text{mol/L}$  nasuprot 86  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,030$ ) što je u skladu s nižom stopom incidencije kroničnog bubrežnog popuštanja u toj skupini.

Tablica 20.1. Demografske osobitosti ispitanika u podskupini reaktivnosti trombocita

Osobina	Ispitivana skupina N = 73	Kontrolna skupina N = 47	P- vrijednost
Prosječna starost, godine (medijan, IQR)	62 (52 - 70)	63 (55 - 69)	0,698
Muški spol, n (%)	48 (66%)	33 (70%)	0,611
Atipična prezentacija, n (%)	1 (1%)	1 (2%)	0,752
BMI (medijan, IQR)	28 (25 - 31)	27 (25 - 31)	0,876
Puls (medijan, IQR)	79 (67 - 85)	80 (70 - 95)	0,150
Sistolički tlak (mmHg) (medijan, IQR)	140 (120 - 150)	134 (119 - 145)	0,313
Ishemijske promjene na EKG-u, n (%)	71 (97%)	45 (96%)	0,652
Blok provođenja lijevom ili desnom granom, n (%)	3 (4%)	2 (4%)	0,969
Liječenje samo medikamentnom terapijom, n (%)	0	0	-
Vrijeme od početka simptoma do prezentacije (FMC)			
< 2 sata	22 (30%)	12 (26%)	0,585
< 6 sati	55 (75%)	36 (77%)	0,876
< 12 sati	65 (89%)	42 (89%)	0,956
< 24 sata	67 (92%)	42 (89%)	0,654
Tip ACS			
STEMI, n (%)	70 (96%)	42 (89%)	0,162
NSTEMI, n (%)	3 (4%)	5 (11%)	0,162
UA, n (%)	0	0	-
Komorbiditeti			
Obiteljska anamneza KV bolesti, n (%)	46 (63%)	28 (60%)	0,705
Dijabetes melitus, n (%)	15 (21%)	7 (15%)	0,435
Arterijska hipertenzija, n (%)	57 (78%)	27 (58%)	<b>0,016</b>
Dislipidemija, n (%)	43 (59%)	19 (40%)	<b>0,048</b>
Ishemijska bolest srca, n (%)	10 (14%)	6 (13%)	0,883
Pušenje, n (%)	32 (44%)	27 (58%)	0,145
Srčano popuštanje, n (%)	1 (1%)	0	0,420
Kronična opstruktivna plućna bolest, n (%)	2 (3%)	3 (6%)	0,330
Kronična bubrežna bolest, n (%)	3 (4%)	8 (17%)	<b>0,017</b>
Neoplazme, n (%)	4 (6%)	1 (2%)	0,370

Tablica 20.2. (Nastavak)

<b>Kronična terapija</b>			
<b>Acetilsalicilna kiselina, n (%)</b>	13 (18%)	3 (6%)	0,072
<b>Inhibitor P2Y12 receptora, n (%)</b>	0	1 (2%)	0,211
<b>ACEI, n (%)</b>	31 (43%)	14 (30%)	0,161
<b>Beta blokatori, n (%)</b>	18 (25%)	8 (17%)	0,322
<b>Statini, n (%)</b>	0	0	-
<b>Terapija tijekom hospitalizacije</b>			
<b>Aspirin, n (%)</b>	47 (100%)	73 (100%)	-
<b>Klopidogrel, n (%)</b>	0	0	-
<b>Tikagrelor, n (%)</b>	47 (100%)	73 (100%)	-
<b>ACEI, n (%)</b>	54 (74%)	38 (81%)	0,385
<b>UNFH, n (%)</b>	61 (84%)	41 (87%)	0,582
<b>Enoxaparin, (%)</b>	3 (4%)	1 (2%)	0,555
<b>Fondaparinux, n (%)</b>	4 (6%)	2 (4%)	0,764
<b>Integrilin, n (%)</b>	0	0	-
<b>Nitrati, n (%)</b>	10 (14%)	4 (9%)	0,388
<b>Koronarografija (%)</b>	73 (100%)	47 (100%)	-
<b>PCI, n (%)</b>	73 (100%)	46 (98%)	0,211
<b>EFLV (%) (medijan, IQR)</b>	45 (40 - 50)	45 (45 - 50)	0,891
<b>Duljina hospitalizacije (dana), (medijan, IQR)</b>	4 (1 - 5)	2 (1 - 5)	0,284
<b>Kolesterol (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	4,8 (4 - 5,1)	5,1 (4,8 - 5,6)	<b>0,015</b>
<b>Trigliceridi (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	1,4 (1,1 - 2)	1,5 (1,1 - 2,2)	0,466
<b>HDL (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	1 (0,9 - 1,1)	1 (0,9 - 1,2)	0,154
<b>LDL (mmol/L) (medijan, IQR)</b>	2,7 (2,4 - 3,7)	3,1 (2,6 - 3,8)	0,104
<b>Kreatinin (μmol/L) (medijan, IQR)</b>	79 (69 - 94)	86 (76 - 104)	<b>0,030</b>
<b>Leukociti (x10<sup>9</sup> / L)</b>	11,4 (9,4 - 13,1)	10,7 (8,4 - 14,8)	0,354
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	143 (133 - 154)	145 (132 - 154)	0,917
<b>Trombociti (x10<sup>9</sup> / L)</b>	244 (206 - 288)	238 (187 - 286)	0,864
<b>MPV (fL)</b>	10,1 (9,6 - 11)	10,2 (9,6 - 10,9)	0,399

Angiografske osobitosti ispitivane i kontrolne skupine prikazane su u tablici 21. U ispitivanoj skupini bilo je manje aspiracije tromba u usporedbi s kontrolnom skupinom (0% nasuprot 6%,  $p = 0,029$ ). U drugim karakteristikama nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 21. Angiografske karakteristike bolesnika u podskupini reaktivnosti trombocita

Osobitost	Ispitivana skupina	Kontrolna skupina	P-vrijednost
<b>Trans-radijalni pristup, n (%)</b>	57 (79%)	26 (55%)	0,201
<b>Tip krvotoka</b>			
<b>Desni, n (%)</b>	59 (81%)	35 (75%)	0,790
<b>Lijevi, n (%)</b>	10 (14%)	7 (15%)	
<b>Balansirani, n (%)</b>	4 (5%)	5 (10%)	
<b>Višežilna koronarna bolest, n (%)</b>	42 (58%)	23 (49%)	0,356
<b>Ciljna lezija</b>			
<b>LMCA, n (%)</b>	4 (6%)	2 (4%)	0,751
<b>LAD, n (%)</b>	43 (60%)	25 (53%)	0,482
<b>RCA, n (%)</b>	49 (68%)	27 (58%)	0,239
<b>LCx, n (%)</b>	24 (33%)	19 (40%)	0,431
<b>Broj tretiranih lezija</b>			
<b>Bez tretiranih lezija, n (%)</b>	1 (2%)	0	0,601
<b>Jedna, n (%)</b>	62 (85%)	40 (85%)	
<b>Dvije, n (%)</b>	10 (14%)	5 (11%)	
<b>Tri, n (%)</b>	1 (1%)	1 (2%)	
<b>Vrsta stenta</b>			
<b>BMS, n (%)</b>	10 (14%)	7 (15%)	0,855
<b>DES, n (%)</b>	64 (88%)	38 (81%)	0,307
<b>Aspiracija tromba, n (%)</b>	0	3 (6%)	<b>0,029</b>
<b>Timi protok</b>			
<b>Preproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	25 (34%)	13 (28%)	0,331
<b>Preproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	37 (51%)	31 (66%)	
<b>Preproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	7 (10%)	2 (4%)	
<b>Preproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	4 (5%)	1 (2%)	
<b>Postproceduralni TIMI 0, n (%)</b>	0	0	0,092
<b>Postproceduralni TIMI 1, n (%)</b>	0	1 (2%)	
<b>Postproceduralni TIMI 2, n (%)</b>	0	2 (4%)	
<b>Postproceduralni TIMI 3, n (%)</b>	73 (100%)	44 (94%)	
<b>Uspješan PCI, n (%)</b>	73 (100%)	46 (98%)	0,211

## 5.5 Klinički ishodi u podskupini bolesnika u kojih je mjerena reaktivnost trombocita

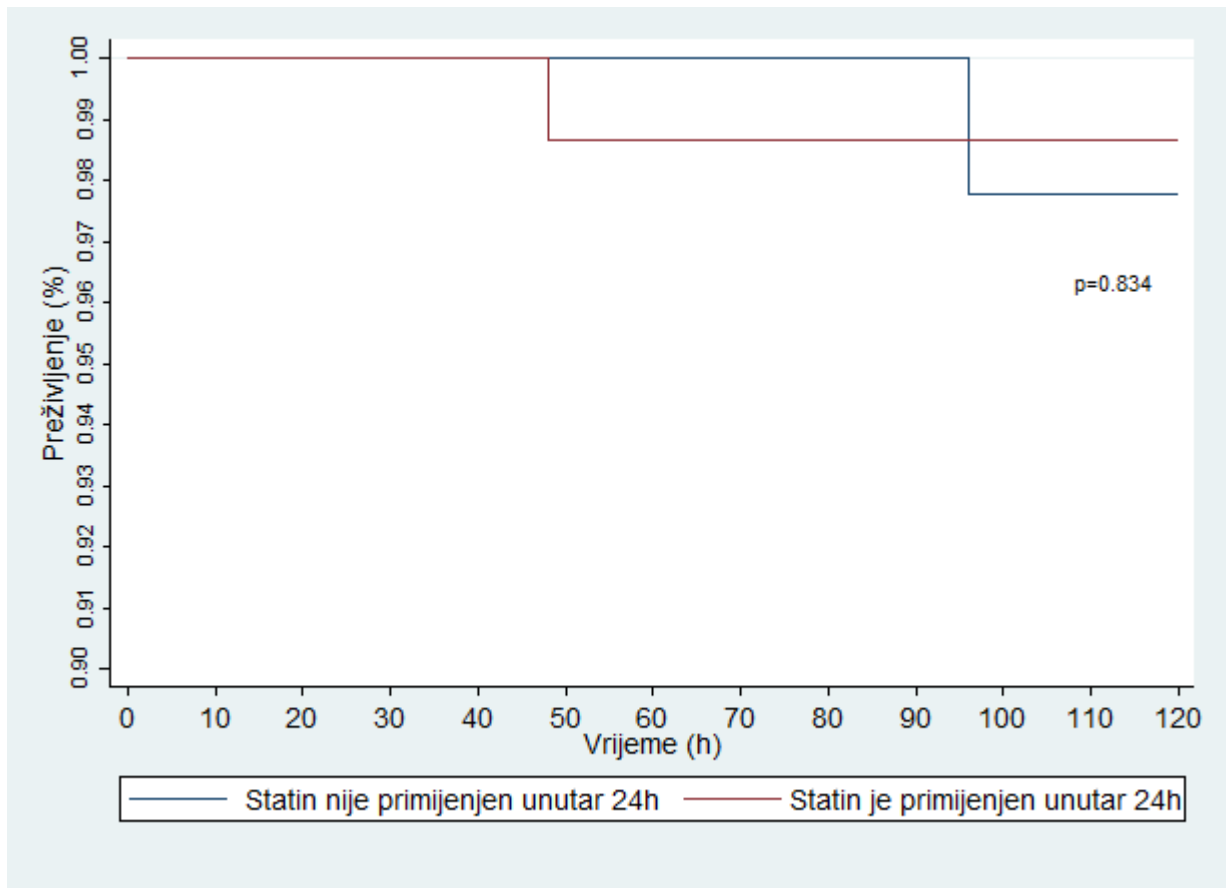
U ovoj podskupini nije bilo statistički značajne razlike u unutarbolničkoj, 30-dnevnoj, 3-mjesečnoj ni 6-mjesečnoj smrtnosti između ispitivane i kontrolne skupine (tablica 22).

Tablica 22. Klinički ishodi (opće stope mortaliteta) u podskupini reaktivnosti trombocita

Karakteristika	Statin primijenjen unutar 24 h	Statin nije primijenjen unutar 24 h	P-vrijednost
<b>Unutarbolnički mortalitet</b>	2 (3%)	1 (2%)	0,834
<b>30-dnevni mortalitet</b>	2 (3%)	1 (2%)	0,898
<b>3-mjesečni mortalitet</b>	2 (3%)	1 (2%)	0,914
<b>6-mjesečni mortalitet</b>	2 (3%)	1 (2%)	0,914

Slika 24. prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju preživljenja za unutarbolničku smrtnost koja jasnije ilustrira izostanak značajne razlike u preživljenju između ovih dviju skupina.





Slika 24. Kaplan-Meierova krivulja unutarbolničkog preživljenja (opće stope smrtnosti) u podskupini reaktivnosti trombocita

## 5.6 Testovi reaktivnosti trombocita

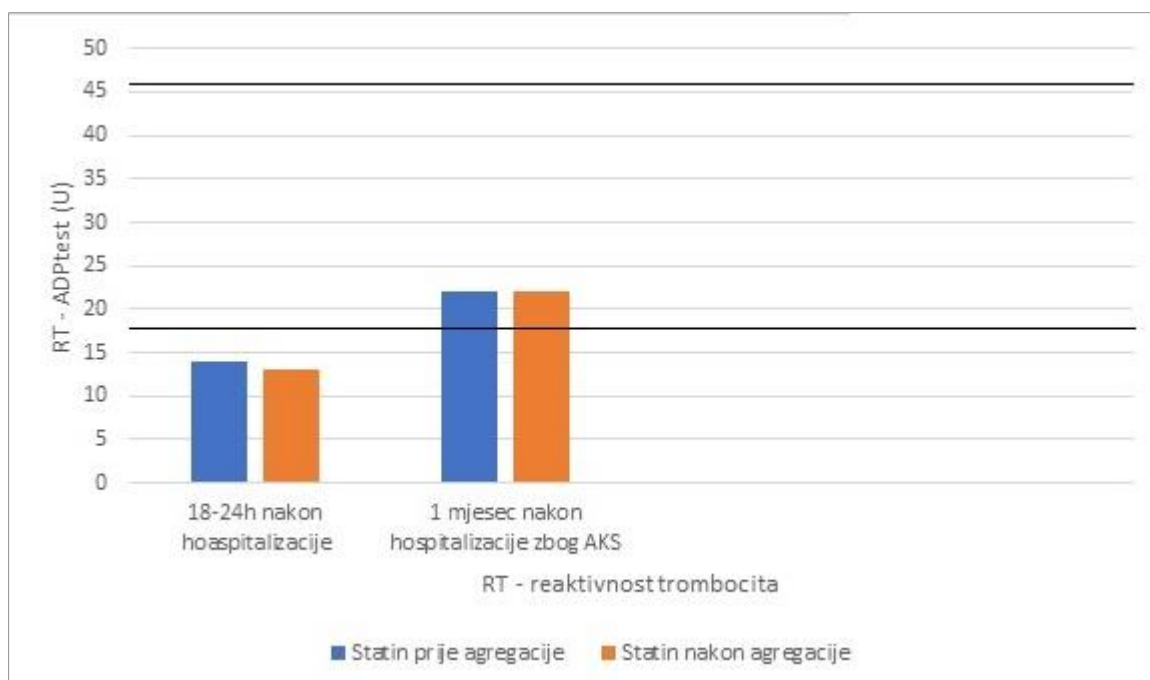
Bolesnici u ispitivanoj i kontrolnoj skupini imali su medijan reaktivnosti trombocita ovisan o ADP-u niži od donje granice terapijskog prozora tijekom inicijalnog mjerenja, dok je medijan navedene vrijednosti bio unutar terapijskog prozora na kontrolnom mjerenju 30 dana nakon ACS (tablica 23, tablica 24 i slika 25).

Tablica 23. Vrijednosti reaktivnosti trombocita u bolesnika u kojih je statin primijenjen unutar 24 h (prije određivanja nalaza reaktivnosti trombocita)

Vrijeme agregometrije	Interkvartilni raspon (donja granica)	Interkvartilni raspon (gornja granica)	Medijan (U)
18 – 24 h nakon hospitalizacije zbog ACS	9	23	14
1 mjesec nakon hospitalizacije zbog ACS	15	39	22

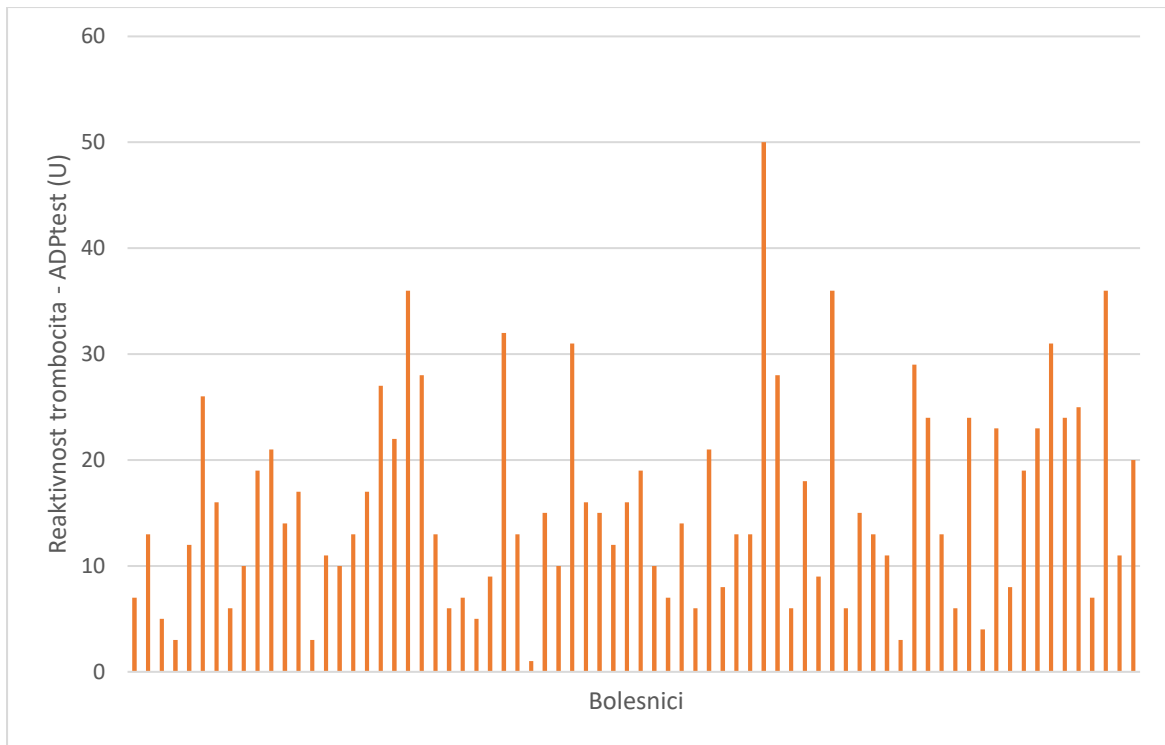
Tablica 24. Vrijednosti reaktivnosti trombocita u bolesnika u kojih je statin primijenjen nakon 24 h (nakon određivanja nalaza reaktivnosti trombocita)

Vrijeme agregometrije	Interkvartilni raspon (donja granica)	Interkvartilni raspon (gornja granica)	Medijan (U)
18 – 24 h nakon hospitalizacije zbog ACS	8	21	13
1 mjesec nakon hospitalizacije zbog ACS	10,5	40	22

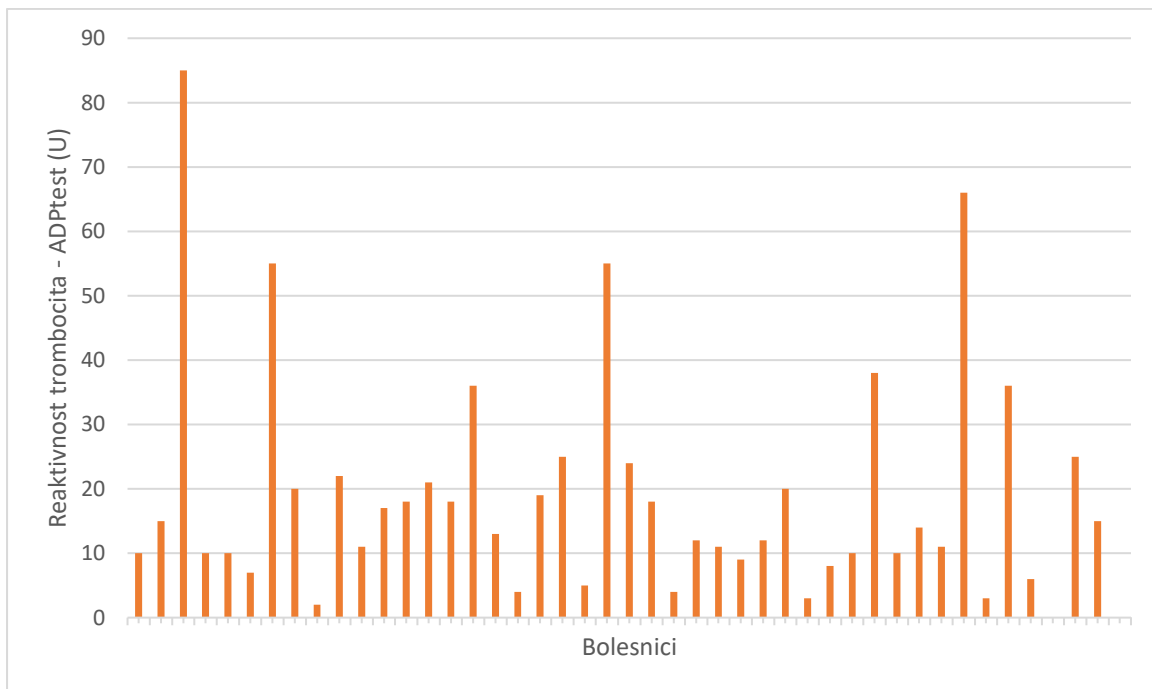


Slika 25. Reaktivnost trombocita ovisna o ADP-u 18 – 24 h nakon primjene DAPT + statina odnosno samo DAPT te 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma uz terapiju s DAPT i statinom u obje skupine

U objema skupinama zabilježen je intraindividualni raspon antitrombocitnog odgovora. Srednja vrijednost reaktivnosti trombocita u ispitivanoj skupini bila 16,5 U uz SD +/- 10,1 U dok je u kontrolnoj skupini iznosila 18,3 U uz SD +/- 17,3 U (slika 26 i 27).



Slika 26. Intraindividualni raspon antitrombotičnog odgovora u ispitanjima



Slika 27. Intraindividualni raspon antitrombotičnog odgovora u kontrolnoj skupini

Univarijantna analiza nije pokazala statistički značajnu razliku u reaktivnosti trombocita između kontrolne i ispitivane skupine tijekom inicijalnog mjerenja 18 – 24 h nakon primjene terapije ( $p = 0,926$ ) (tablica 25).

Tablica 25. Medijan ostatne reaktivnosti trombocita u ispitanika 18 – 24 h nakon ACS-a

	Medijan	IQR	P-vrijednost
Testna skupina	14	9-23	0,926
Kontrolna skupina	13	8-21	

Također nije bilo razlike u udjelima bolesnika unutar i izvan terapijskog prozora između skupina (tablica 26).

Tablica 26. Usporedba udjela bolesnika s adekvatnom reaktivnosti trombocita među skupinama tijekom promatranog razdoblja

	Statin primijenjen unutar 24 h	Statin nije primijenjen unutar 24 h	P-vrijednost
<b>18 do 24h nakon AKS</b>			
ADP test > 46 U	1 (1%)	4 (9%)	0,058
ADP test <= 46 U	71 (99%)	43 (91%)	
<b>1 mjesec nakon AKS</b>			
ADP test > 46 U	3 (10%)	4 (20%)	0,342
ADP test <= 46 U	26 (90%)	16 (80%)	

Korelacijskom analizom nađena je povezanost: između višeg BMI-a i smanjene reaktivnosti trombocita u kontrolnoj skupini ( $p = 0,002$ ) te u cjelokupnom uzorku ( $p = 0,006$ ), između primjene nitrata i smanjene reaktivnosti trombocita u ispitivanoj skupini ( $p = 0,010$ ) i cjelokupnom uzorku ( $p = 0,033$ ), između višeg broja leukocita i povećane reaktivnosti trombocita u ispitivanoj skupini ( $p = 0,001$ ) i cjelokupnom uzorku ( $p = 0,002$ ) te između višeg broja trombocita i povećane reaktivnosti trombocita u ispitivanoj skupini ( $p = 0,019$ ) (tablica 27.1 i 27.2).

Tablica 27.1. Povezanost ostatne reaktivnosti trombocita ovisne o ADP-u s demografskim osobitostima bolesnika

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h (p)	Statin nije primijenjen unutar 24 h (p)	Ukupna populacija (p)
Dob	0,661	0,559	0,439
Spol	0,324	0,948	0,506
Atipična prezentacija	0,732	0,634	0,547
BMI	0,570	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
Niži sistolički tlak	0,617	0,535	0,393
Viši puls	0,115	0,464	0,108
Ishemijske promjene na EKG-u	0,291	0,951	0,631
Blok provođenja lijevom ili desnom granom	0,151	0,757	0,559
Liječenje samo medikamentnom terapijom	-	-	-
Vrijeme od početka simptoma do prezentacije (FMC)			
< 2 sata	0,723	0,218	0,221
< 6 sati	0,259	0,303	0,131
< 12 sati	0,851	0,135	0,172
< 24 sata	0,691	0,135	0,100
STEMI	0,937	0,529	0,560
NSTEMI	0,937	0,529	0,560
UA	-	-	-
Obiteljska anamneza KV bolesti	0,731	0,506	0,713
Dijabetes melitus	0,341	0,131	0,076
Arterijska hipertenzija	0,642	0,932	0,744
Dislipidemija	0,837	0,261	0,364
Ishemijska bolest srca	0,276	0,416	0,989
Pušenje	0,877	0,270	0,373
Srčano popuštanje	0,653	-	0,774
Kronična opstruktivna plućna bolest	<b>0,037</b>	0,939	0,258
Kronična bubrežna bolest	0,669	0,966	0,978
Neoplazme	0,755	0,676	0,923
Kronična terapija			
Aspirin	0,652	0,714	0,525
Inhibitor P2Y12 receptora	-	0,851	0,871
ACEI	0,482	0,572	0,967
Beta blokatori	0,082	0,374	0,071
Statini	-	-	-

Tablica 27.2. (nastavak)

<b>Terapija tijekom hospitalizacije</b>			
Acetilsalicilna kiselina	-	-	-
Klopidogrel	-	-	-
Tikagrelor	-	-	-
ACEI	0,482	0,572	0,967
Beta blokatori	0,256	0,233	0,785
UNFH	0,864	0,078	0,162
Enoxaparin	0,577	0,634	0,990
Fondaparinux	0,768	0,107	0,317
Integrilin	-	-	-
Nitrati	<b>0,010</b>	0,511	<b>0,033</b>
<b>Koronarografija</b>	-	-	-
PCI	-	-	-
EFLV	0,299	0,207	0,821
Duljina hospitalizacije	0,606	0,453	0,322
<b>Viša vrijednost kolesterola</b>	0,522	0,638	0,852
<b>Viša vrijednost triglicerida</b>	0,703	0,142	0,268
<b>Viša vrijednost HDL-a</b>	0,819	0,445	0,349
<b>Viša vrijednost LDL-a</b>	0,317	0,250	0,117
<b>Viša vrijednost kreatinina</b>	0,443	0,547	0,408
<b>Viši broj leukocita</b>	<b>0,001</b>	0,256	<b>0,002</b>
<b>Viša vrijednost hemoglobina</b>	0,606	0,893	0,909
<b>Viši broj trombocita</b>	<b>0,019</b>	0,811	0,121
<b>Viši MPV</b>	0,077	0,347	0,055

Korelacijskom analizom između angiografskih karakteristika i reaktivnosti trombocita nađena je povezanost između vrste stenta i povećane reaktivnosti trombocita u cjelokupnom uzorku bolesnika kojima je implantiran BMS ( $p = 0,028$ ) odnosno smanjene reaktivnosti trombocita u bolesnika kojima je implantiran DES ( $p = 0,028$ ) (tablica 28).

Tablica 28. Povezanost angiografskih karakteristika s ostatnom reaktivnosti trombocita ovisnom o ADP-u

Osobina	Statin primijenjen unutar 24 h (p)	Statin nije primijenjen unutar 24 h (p)	Ukupna populacija (p)
Trans-radijalni pristup	0,084	0,649	0,424
Višežilna koronarna bolest	0,959	0,226	0,335
<b>Ciljna lezija</b>			
LMCA	0,903	0,444	0,601
LAD	0,751	0,769	0,700
RCA	0,727	0,173	0,206
LCx	0,443	0,498	0,947
Broj tretiranih lezija	0,260	0,933	0,497
<b>Vrsta stenta</b>			
BMS	0,323	0,053	<b>0,028</b>
DES	0,171	0,072	<b>0,015</b>
Aspiracija tromba	-	0,534	0,348
Preproceduralni TIMI protok	0,316	0,791	0,623
Postproceduralni TIMI protok	-	0,719	0,743
Uspješan PCI	-	0,874	0,774

U svrhu bolje identifikacije karakteristika koje utječu na reaktivnost trombocita provedena je multivarijatna regresijska analiza. Nakon provedene analize broj leukocita i BMI bili su jedini čimbenici čiji je utjecaj na reaktivnost trombocita bio statistički značajan (tablica 29).



Tablica 29. Multivarijatna regresijska analiza karakteristika povezanih s reaktivnošću trombocita ovisnom o ADP-u

Osobina	Procjena (standardna pogreška)	T-vrijednost	P-vrijednost
Dob	0,29 (0,11)	0,27	0,791
Muški spol	4,35 (2,67)	1,63	0,106
DES	-5,56 (3,50)	-1,58	0,116
Trombociti	0,01 (0,02)	0,76	0,449
Leukociti	0,74 (0,32)	2,32	<b>0,022</b>
Nitrati	-5,47 (3,65)	-1,50	0,137
Statini	-1,01 (2,38)	-0,42	0,672
KOPB	5,75 (5,96)	0,96	0,337
Vrijeme prezentacije unutar 24 h od početka simptoma	-8,30 (4,58)	-1,81	0,073
STEMI	0,58 (4,61)	0,13	0,900
BMI	-0,82 (0,26)	-3,10	<b>0,002</b>
Kreatinin	-0,06 (0,49)	-1,14	0,258

## 6. RASPRAVA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je pokušati identificirati uži vremenski okvir u kojem primjena visoke doze statina, koja već čini dio algoritma za liječenje akutnog koronarnog sindroma, može poboljšati ishode u ovih bolesnika. Kao primarnu mjeru za kvantifikaciju poboljšanja ishoda uzeli smo unutarbolničku smrtnost. Osim navedenog, dodatni čimbenik koji smo odlučili analizirati na ograničenoj podskupini je potencijalni učinak atorvastatina u dozi od 80 mg na reaktivnost trombocita ovisnu o ADP-u u kombinaciji s DAPT tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom. Pristup analizi ove podskupine išao je u 2 smjera. Jedan smjer je bio u analizi glavnog cilja istraživanja na ovoj podskupini gdje smo analizirali utječe li reaktivnost trombocita ovisna o ADP-u koja se nalazi izvan referentnih vrijednosti za bolesnike na standardnoj terapiji akutnog koronarnog sindroma na smrtnost. Drugi smjer analize, kao što je spomenuto ranije, bio je utvrditi potencijalni učinak atorvastatina od 80 mg na reaktivnost trombocita.

Pregledom dostupne literature nismo pronašli objavljene radove koji su istraživali potencijalni učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u tzv. statin naivnih bolesnika na ostatnu reaktivnost trombocita modificiranu DAPT-om u kombinaciji tikagrelor i acetilsalicilne kiseline.

Populacija bolesnika uključenih u ovo istraživanje predstavlja tipične bolesnike koji se prezentiraju s akutnim koronarnim sindromom s obzirom da se radi o konsekutivnim bolesnicima uključenim u Registar. Kada usporedimo zastupljenost nekih ključnih komorbiditeta u ovom istraživanju s podacima u objavljenim studijama koje su se bavile učinkom statina na ishode, vidljiva je slična zastupljenost bolesnika s anamnezom ishemijske bolesti srca, dijabetesa i hipertenzije (104-107).

Za razliku od naših rezultata, rezultati MIRACL studije nisu pokazali učinak primjene statina 24 do 96 sati nakon akutnog koronarnog sindroma na izolirani ishod smrtnosti, ali su pokazali povoljni učinak visoke doze statina na kombinirane kardiovaskularne ishode (smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, kardiopulmonalni arrest s uspješnim oživljavanjem ili ponovljenu

ishemiju miokarda koja zahtijeva hospitalizaciju). Potencijalni uzroci ove razlike leže u činjenici da je navedena studija ispitivala kasniju primjenu statina, nije se bavila učinkom na unutarbolničku smrtnost te je rađena u vrijeme prije primjene novih potentnih antiagregacijskih lijekova te stentova koji luče lijekove (106). S obzirom da je studija MIRACL pokazala učinak statina na vrijeme pojave prvog neželjenog događaja, no ne i na njihov ukupan broj, posthoc analiza ove studije pokazala je da atorvastatin 80 mg značajno reducira ukupni broj „tvrdih“ kardiovaskularnih ishoda što je u skladu s našim rezultatima (149).

Studija PROVE-IT TIMI pokazala je značajnu redukciju smrtnosti u bolesnika na terapiji s atorvastatinom 80 mg u usporedbi s pravastatinom tijekom dvije godine praćenja. Ova studija potvrdila je ranije dobivene rezultate redukcije ukupnog broja neželjenih ishoda u bolesnika na terapiji visokom dozom atorvastatina što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (105).

Posthoc analiza koja je koristila podatke studija GUSTO IIb i PURSUIT pokazala je značajnu redukciju smrtnosti u bolesnika koji su na statinskoj terapiji 30 dana i 6 mjeseci nakon akutnog koronarnog sindroma. Naši su rezultati u skladu s rezultatima ove studije 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma dok naši rezultati nakon 6 mjeseci više nisu bili statistički značajni. Ova se razlika u rezultatima nakon 6 mjeseci praćenja može pripisati većem postotku bolesnika izgubljenih u praćenju u našem uzorku u usporedbi s rezultatima navedene studije (150).

Prospektivna opservacijska studija NRMI 4 (eng. National Registry of Myocardial Infarction 4) koja je uključivala 170 000 bolesnika pokazala je da primjena statinske terapije unutar 24 sata od akutnog koronarnog sindroma značajno reducira incidenciju unutarbolničke smrtnosti. Ovi su rezultati u skladu s rezultatima našeg istraživanja uz dodatak da u navedenoj studiji nije specificirano o kojem se statinu radi ni u kolikoj je dozi isti primjenjivan. Dodatni doprinos naše studije u odnosu na navedenu leži i u činjenici da je u našoj studiji veći postotak bolesnika liječen pomoću PCI-a te smo također u obzir uzeli podatke o uspješnom PCI kako bismo smanjili potencijalni zbunjujući učinak na konačne rezultate (151).

Spencer i sur. analizirali su učinak statina na unutarbolničku smrtnost te prezentaciju i ishode ACS, na uzorku od 19 537 bolesnika prikupljenog u sklopu registra GRACE (eng. Global Registry of Acute Coronary Events) (152). Njihovi rezultati pokazali su smanjenu stopu unutarbolničke smrtnosti u bolesnika koji su započeli statinsku terapiju nakon ACS-a u usporedbi s bolesnicima koji nisu započeli uzimanje statina. Naši su rezultati u skladu s rezultatima ove studije uz dodatak da je u našoj studiji značajno veći postotak bolesnika bio podvrgnut uspješnom PCI-u, naši bolesnici bili su stariji te smo specificirali uži vremenski interval uzimanja statina dok spomenuta studija nije navela u kojem je vremenskom okviru nakon prezentacije ACS-a započeta statinska terapija.

Slične rezultate našima pokazala je i studija koju su Martinez i sur. proveli u sklopu Čileanskog registra ACS-a. Oni su na uzorku od 1465 bolesnika pokazali da oni bolesnici, koji su započeli statinsku terapiju unutar 24 od hospitalizacije, imaju značajno nižu stopu unutarbolničke smrtnosti (0,971 (95% CI: 0,944-0,999,  $p=0,04$ ). Kao što je slučaj i s drugim ranije spomenutim studijama, i ova studija je provedena u vrijeme prije nego su DES i moderna terapija potentnim antitrombocitnim lijekovima predstavljali zlatni standard u liječenju ovih bolesnika (153).

Pozitivan učinak rane primjene statina pokazan je i u bolesnika hospitaliziranih s ACS-om i kardiogenim šokom u studiji koju su proveli Sim i sur. Na uzorku od 553 tzv. statin naivna bolesnika iz registra KAMIR (eng. Korean Acute myocardial infarction registry), istraživači su pokazali da bolesnici i u ovoj podskupini profitiraju od rane primjene statina (HR 0,48 95% CI (0,30 – 0,78),  $p = 0,002$ ). Njihovi rezultati također pokazuju da u ovoj podskupini učinak rane primjene statina perzistira kroz 12 mjeseci praćenja te je vidljiv i 12 mjeseci nakon ACS-a (HR 0,53 95% CI (0,35-0,82),  $p = 0,004$ ) (154).

Kim i sur. analizirali su 3 921 bolesnika s ACS-om iz registra COREA-AMI (eng. Convergent Registry of Catholic and Chonnam University for Acute myocardial infarction) te pokazali značajnu redukciju MACE-a u bolesnika u kojih je statinska terapija započeta unutar 24 ili 48 sati od hospitalizacije zbog ACS-a (155). Iako njihovi rezultati nisu analizirali učinak ove

terapije na unutarbolničku smrtnost, već tijekom razdoblja od 44 mjeseca praćenja njihovi rezultati pokazuju da primjena statinske terapije unutar 48 sati dovodi do statistički značajnog smanjenja smrtnosti tijekom dugotrajnog praćenja (HR 0,74 95% CI (0,49-0,98),  $p = 0,047$ ), dok utjecaj statinske terapije primijenjene unutar 24 sata pokazuje trend prema redukciji smrtnosti iako nije statistički značajan (HR 0,74 95% CI (0,52 – 1,05),  $p = 0,090$ ). Primjena statina u ovom razdoblju dovela je do značajne redukcije MACE-a (HR 0,78 95% CI (0,64 – 0,94),  $p = 0,011$ ). I ova studija, poput prijašnjih, analizirala je populaciju bolesnika liječenih u vremenu prije DES-a i potentnih inhibitora reaktivnosti trombocita te nije specificirala dozu i vrstu primijenjenih statina, no njezini rezultati govore u prilog rane primjene statina kao čimbenika koji poboljšava ishode u bolesnika nakon ACS-a.

Euro Heart Survey ACS (eng. European Heart Survey of Acute Coronary Syndromes) je na uzorku od 8 197 bolesnika ispitivao učinak rane primjene statina na smrtnost 7 i 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma. Njihovi rezultati pokazali su značajnu redukciju smrtnosti nakon 7 dana u skupini koja je primala statine unutar 24 sata bez obzira na vrstu ACS-a (HR 0,34 95% CI (0,15 – 0,79),  $p < 0,05$ ), dok navedeni učinak nije bio prisutan nakon 30 dana u ukupnom uzorku (HR 0,90 95% CI (0,60 – 1,30),  $p > 0,05$ ) no i dalje je perzistirao u bolesnika sa STEMI (HR 0,49 95% CI (0,25-0,95),  $p < 0,05$ ) (156). Ovi su rezultati, poput ranije citiranih studija, u skladu s našim rezultatima. Potencijalni razlog za diskrepanciju u rezultatima u bolesnika s NSTEMI-ACS-om mogao bi se nalaziti u malome postotku revaskularizacije u bolesnika uključenih u ovu studiju te razlikama u farmakološkoj i revaskularizacijskoj terapiji koji su prisutni s obzirom na razdoblje kada su prikupljeni podaci korišteni u ovoj studiji (2000/2001 g.).

Kao što je vidljivo iz ovog prikaza dosadašnjih rezultata studija koje su se bavile učinkom rane primjene statina na smrtnost u ACS-u, rezultati našeg istraživanja potvrđuju do sada objavljene podatke te ih unaprjeđuju. Za razliku od ranijih studija, naše istraživanje navodi vrstu statina koji je primijenjen i dozu u kojoj je primijenjen te također, za razliku od ranijih studija, ima značajno viši postotak bolesnika podvrgnutih uspješnoj revaskularizaciji s

postavljanjem stenta u kontrolnoj i ispitivanoj skupini. Isto tako, za razliku od ranijih istraživanja, podaci prikupljeni u našem istraživanju uključuju bolesnike liječene modernim DES-ovima i potentnim inhibitorima agregacije trombocita, prvenstveno tikagrelorom. Navedene promjene koje su prisutne u našem istraživanju, a nisu bile prisutne u ranijima, pružaju dodatne podatke o utjecaju rane primjene statina na preživljenje te potvrđuju ranije dobivene rezultate koji su i dalje valjani bez obzira na ostale napretke u liječenju do kojih je u međuvremenu došlo.

S obzirom na patofiziološke događaje do kojih dolazi u akutnom koronarnom sindromu, ovaj pozitivni učinak rane primjene statina mogao bi biti povezan s njihovim protuupalnim djelovanjem koje je vidljivo već nekoliko sati nakon njihove primjene (157-159). Iako u našem uzorku nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji visokoosjetljivoga CRP-a (C-reaktivnog proteina), dostupne vrijednosti CRP-a dobivene su iz uzoraka krvi analiziranih pri dolasku u bolnicu te stoga nisu bile značajne za ovo istraživanje. U našem uzorku je vidljiv statistički značajno niži broj leukocita u ispitivanoj skupini koji govori u prilog manjeg intenziteta upale u ovih bolesnika, a u skladu je s rezultatima ranije objavljenih studija koje pokazuju da statini smanjuju proizvodnju kemokina povezanih s migracijom leukocita (160, 161). Još jedna studija koja govori u prilog hipoteze o smanjenju upale kao potencijalnom mehanizmu učinka na smrtnost istraživala je učinak statina na smrtnost u bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonije. Na uzorku od 121 254 bolesnika, od kojih je 19% primalo statin od prvog odnosno drugog dana hospitalizacije, pokazano je da statini blago smanjuju incidenciju smrtnosti u ovih bolesnika (OR 0,86 (95% CI 0,79 – 0,93),  $p < 0,05$ ) (162). Druga hipoteza koja bi mogla objasniti ovaj pozitivni učinak statina u ispitivanoj skupini temelji se na učinku statina na povećanje aktivnosti endotelne sintetaze dušikovog oksida te na taj način dovodi do ublažavanja ishemijsko-reperfuzijske ozljede (163). Ranijom primjenom statina ranije dolazi do ovog učinka te stoga nudi potencijalno objašnjenje boljih kliničkih ishoda u ispitivanoj skupini.

Verdoia i sur. analizirali su učinak statina (atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina) na reaktivnost trombocita u bolesnika s ACS-om ili stabilnom koronarnom bolešću te na DAPT tikagrelorom ili klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom na uzorku od 246 bolesnika. Njihovi rezultati pokazali su statistički značajnu razliku u reaktivnosti trombocita između skupine koja je na statinskoj terapiji i kontrole u više različitih testova uključujući i test ovisan o ADP-u na koji utječu tikagrelor i klopidogrel 30 do 90 dana nakon PCI-a (164). Njihovi rezultati su u suprotnosti s rezultatima naše podskupine u kojoj je ispitivana reaktivnost trombocita gdje nismo našli statistički značajne razlike u reaktivnosti trombocita u testu ovisnom o ADP-u. Potencijalni razlozi za navedeno leže u činjenici da su bolesnici u istraživanju Verdoia i sur. bili na miješanoj terapiji odnosno zajedno su analizirani bolesnici na tikagreloru i klopidogrelu te na trima različitim statinima (atorvastatinu, rosuvastatinu i simvastatinu) što predstavlja potencijalni nedostatak u donošenju zaključaka o potencijalnom učinku navedenih lijekova na ovaj put reaktivnosti trombocita. Drugi potencijalni razlog leži u činjenici što je različit postotak bolesnika u skupinama bio na terapiji klopidogrelom odnosno tikagrelorom, dok treći potencijalni razlog za razliku među rezultatima leži u činjenici da su zajedno analizirani bolesnici sa stabilnom koronarnom bolešću i ACS-om. Za razliku od ovoga rada, u našem istraživanju svi su bolesnici bili na terapiji tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom, dok je skupina koja je također primala statin bila na terapiji isključivom atorvastatinom u dozi od 80 mg. Navedeno pruža dodatnu snagu našem istraživanju u pogledu otkrivanja učinka atorvastatina na reaktivnost trombocita modificiranu putem aspirina i tikagrelora mjenjenoga testom ovisnim o ADP-u.

Drugo istraživanje Verdoia i sur. bavilo se usporedbom reaktivnosti trombocita mjerene putem nekoliko različitih putova aktivacije uključujući i put ovisan o ADP-u u bolesnika s ACS-om na terapiji DAPT klopidogrelom ili tikagrelorom i aspirinom te atorvastatinom ili rosuvastatinom na sveukupno 374 bolesnika (165). Njihovi rezultati nisu našli statistički značajne razlike u reaktivnosti trombocita u bolesnika na terapiji tikagrelorom ovisno o vrsti primijenjenog statina (atorvastatin ili rosuvastatin) dok je u slučaju klopidogrela ostatna reaktivnost bila značajno

veća u skupini liječenoj rosuvastatinom. Navedeno istraživanje ukazuje da vrsta statina ne utječe značajno na reaktivnost trombocita mjerenu testom ovisnim o ADP-u.

Još jedan rad iste istraživačke skupine analizirao je utjecaj spola na reaktivnost trombocita u bolesnika na DAPT-u i statinu nakon ACS-a. Istraživanje je provedeno na 541 bolesniku te je analiziralo reaktivnost trombocita ovisnu o više putova aktivacije uključujući i ADP-ovisnu. Njihovi rezultati pokazali su da nije bilo statistički značajne spolne razlike u reaktivnosti trombocita između skupina. Iako se radilo o uzorku na miješanoj terapiji (klopidogrel i tikagrelor), navedeni rezultati ukazuju da inhibicija trombocita putem P2Y<sub>12</sub>-receptora nije ovisna o spolu (166).

Deharo i sur. analizirali su učinak BMI-a na reaktivnost trombocita modificiranu DAPT-om tj. aspirinom i tikagrelorom. Njihovi rezultati na 93 bolesnika nisu pokazali značajan učinak BMI-a na reaktivnost trombocita. Reaktivnost trombocita u ovom istraživanju određivana je 30 dana nakon ACS-a (167). Razlika u rezultatima iz naše studije koji ukazuju na značajan učinak višeg BMI-a na reaktivnost trombocita ovisnu o ADP-u mogu se objasniti činjenicom da je u našem slučaju mjerenje rađeno 18 do 24 h nakon ACS-a. Kada analizu ponovimo na uzorku uzetom 30 dana nakon ACS-a, navedeni učinak više nije prisutan čime naši rezultati potvrđuju rezultate navedene studije. Rezultati studije PLATO pokazali su da bolesnici koji imaju BMI > 30 imaju veći rizik za krvarenje kada su na terapiji tikagrelorom pa se naši rezultati koji su ukazali na povezanost višeg BMI-a i niže reaktivnosti trombocita u akutnoj fazi ACS-a nakon udarne doze od 180 mg tikagrelora mogu smatrati potvrdom navedenoga (91).

Faraday i sur. analizirali su povezanost između broja leukocita i povećane reaktivnosti trombocita u zdravih dobrovoljaca s obiteljskom anamnezom pozitivnom na kardiovaskularne bolesti na uzorku od 1600 osoba. Njihovi rezultati pokazali su povezanost između povećanja broja leukocita i povećanja reaktivnosti trombocita (168). Naši rezultati pokazali su da je i u bolesnika na DAPT-u tikagrelorom i aspirinom i atorvastatinom i dalje prisutna ova povezanost između reaktivnosti trombocita i broja leukocita.



Jedno od objašnjenja za ovu povezanost leži u povećanju stvaranja tromboksana posredovanog leukocitima (169-171). Osim navedenog, druga potencijalna objašnjenja za ovu povezanost su: aktiviranje P-selektinskog glikoproteinskog liganda 1 trombocitnim P-selektinom (172), otpuštanje proteaza koje aktiviraju trombocite iz leukocita (173, 174) ili otpuštanje reaktivnih kisikovih spojeva iz leukocita (175).

Istraživanje provedeno u sklopu ove disertacije ima nekoliko ograničenja. Prvo leži u činjenici da se radi o opservacijskom istraživanju, te bez obzira na uporabu metoda poput multivarijatne analize te IPW analize, nije moguće apsolutno isključiti sve potencijalne zbunjujuće faktore. Također, s obzirom da je odluka o vremenu primjene statina (primijenjen unutar 24 sata ili nakon) rezultat kliničke procjene svakog pojedinog nadležnog liječnika koji je bio zadužen za liječenje pojedinog bolesnika, nije moguće isključiti potencijalne faktore zbunjivanja s te strane. Također, stopa praćenja bolesnika nakon 30 dana iznosi oko 50% te su stoga rezultati vezani uz kliničke ishode nakon 30 dana izloženi potencijalnom pristranom zaključivanju, upravo zbog navedenog nedostatka.

Ograničenje istraživanja reaktivnosti trombocita u sklopu ovog doktorata je u činjenici da je analiziran samo jedan put aktivacije trombocita te nije moguće isključiti potencijalnu ulogu atorvastatina na reaktivnost trombocita modificiranu tikagrelorom i atorvastatinom preko nekog od drugih mogućih puteva aktivacije trombocita.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Primjena atorvastatina u dozi od 80 mg odnosno rosuvastatina u dozi od 40 mg unutar 24 sata od nastupa akutnog koronarnog sindroma dovodi do statistički značajnog smanjenja rizika za unutarbolničku smrtnost. Navedeni učinak statina prisutan je neovisno o vrsti ACS-a, bubrežnoj funkciji, spolu, dobi, vremenu od početka simptoma do prvog kontakta s liječnikom, uspješnom PCI te vrsti P2Y<sub>12</sub> inhibitora.
2. Unatoč navedenom pozitivnom učinku statina, bolesnici starije životne dobi, bolesnici koji se prezentiraju nižim sistoličkim tlakom, ejekcijskom frakcijom nižom od 35%, lezijom LMCA ili višom vrijednosti kreatinina pod većim su rizikom za unutarbolničku smrtnost.
3. Ovaj učinak statina na smanjenje rizika smrtnosti perzistira tijekom 30-dnevnog i 3-mjesečnog praćenja. Nakon 6 mjeseci praćenja ovaj učinak više nije statistički značajan iako i dalje postoji trend za manji rizik smrtnosti.
4. DAPT tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji s atorvastatinom u dozi od 80 mg ne utječe se značajno na reaktivnost trombocita mjerenu ADP testom na uređaju Multiplate® u odnosu na kontrole liječene samo DAPT-om tj. tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom. Tip akutnog koronarnog sindroma, spol, dob, bubrežna funkcija i vrijeme od početka simptoma do prvog kontakta s liječnikom ne utječu na ove rezultate.
5. Povećanje broja leukocita povezano je s povećanom ostatnom agregabilnošću trombocita, dok je povišeni BMI iznad 30 u akutnoj fazi povezan s redukcijom ostatne reaktivnosti trombocita u bolesnika na ovoj terapiji. Ova povezanost BMI-a i smanjene reaktivnosti trombocita u bolesnika liječenih tikagrelorom ne perzistira 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma.

## 8. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utječe li primjena statina unutar 24 h od početka ACS-a na preživljenje bolesnika te utječe li interakcija dvojne agregacijske terapije (DAPT) tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji s atorvastatinom 80 mg na reaktivnost trombocita. Hipoteza je da će primjena visoke doze statina primijenjene unutar 24 h od početka simptoma u ACS-u poboljšati kliničke ishode i sinergistički djelovati s DAPT-om u smanjenju reaktivnosti trombocita. U istraživanje je uključen 2 841 bolesnik iz registra ISACS (NCT01218776), dok je u predefiniranu podskupinu za analizu reaktivnosti trombocita uključeno 120 bolesnika u sklopu projekta SPARELIFE (HRZZ IP-2014-09-8403). Preživljenje bolesnika analizirano je tijekom hospitalizacije te 30, 90 i 180 dana nakon hospitalizacije zbog ACS-a. Reaktivnost trombocita određivana je 18 h do 24 h nakon primjene DAPT-a u akutnoj fazi te 1 mjesec nakon hospitalizacije zbog ACS-a korištenjem uređaja Multiplate®. Rezultati su pokazali da rana primjena statina tj. unutar 24 h od početka ACS-a smanjuje rizik unutarbolničke (OR 0,25, 95% CI 0,12 – 0,51,  $p < 0,001$ ), 30-dnevne (OR 0,37, 95% CI 0,18 – 0,73,  $p = 0,004$ ) i 90-dnevne (OR 0,37, 95% CI 0,19 – 0,73,  $p = 0,004$ ) smrtnosti, dok atorvastatin u dozi od 80 mg u kombinaciji s DAPT-om ne utječe na reaktivnost trombocita ( $p = 0,926$ ). Ovi rezultati potvrđuju hipotezu o povoljnom učinku primjene rosuvastatina ili atorvastatina u maksimalnoj dozi unutar 24 h od hospitalizacije na preživljenje u bolesnika s ACS-om. Navedeni je učinak prisutan i u vrijeme modernih stentova koji luče lijekove (DES) i potentnih antitrombocitnih lijekova. Također je dokazano da atorvastatin u dozi od 80 mg ne utječe značajno na reaktivnost trombocita modificiranu tikagrelorom i acetilsalicilnom kiselinom.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, ishodi, statini, reaktivnost trombocita, preživljenje

## 9. SUMMARY

Impact of high-dose statins administered within 24h of an acute coronary syndrome on clinical outcomes and platelet reactivity.

Sasa Pavasovic, 2020.

Aim of this study is to ascertain if administering statins within 24 h from the onset of ACS influences survival and if the interaction of DAPT with ticagrelor and aspirin combined with atorvastatin 80 mg influences platelet reactivity (PR). Hypothesis of this study is that administration of high dose statins within 24 h of the onset of ACS improves clinical outcomes and exerts a synergistic effect with DAPT in further reducing PR. This study included 2 841 patients from the ISACS registry (NCT01218776) while the predefined subgroup for PR analysis included 120 patients which were a part of the SPARELIFE project (HRZZ IP-2014-09-8403). Patient survival was analyzed during hospital stay and 30, 90 and 190 days after discharge. PR was analyzed 18h to 24 h after DAPT administration during the acute phase of ACS and 30 days after discharge using the Multiplate® PFA. Results showed that early statin administration reduces the risk of in hospital (OR 0,25, 95% CI 0,12 – 0,51,  $p < 0,001$ ), 30-day (OR 0,37, 95% CI 0,18 – 0,73,  $p = 0,004$ ) and 90-day (OR 0,37, 95% CI 0,19 – 0,73,  $p = 0,004$ ) mortality while atorvastatin 80 mg does not affect PR assessed using the Multiplate® ADP test ( $p = 0,926$ ). These results confirm the hypothesis about the beneficial effects of the administration of rosuvastatin or atorvastatin in maximum doses within 24 h of ACS hospitalization. This effect is present in the modern era of revascularization which utilizes DES and potent antithrombocyte drugs. We have also proven that atorvastatin 80 mg does not significantly impact PR modified by ticagrelor and acetylsalicylic acid.

Keywords: acute coronary syndromes, outcomes, statins, platelet reactivity, survival

## 10. POPIS LITERATURE

1. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, i sur. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee\*\*A list of contributors to this ESC/ACC Consensus Document is provided in Appendix B. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.
2. Newby DE, Grubb NR. Cardiology. In: Ralston SHMD, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RPLLM, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine* 2018. p. 441-544.
3. Mahadevan V. Anatomy of the heart. *Surgery (Oxford).* 2018;36(2):43-7.
4. Samardžić J. Uloga polimorfizma gena CYP2C19 i određivanja reaktivnosti trombocita na klopidogrel u predviđanju kliničkoga ishoda i opravdanosti individualiziranoga antitrombocitnoga liječenja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014.
5. Bunce NH, Ray R. Cardiovascular disease. In: Kumar PP, Clark MD, editors. *Kumar and Clark's Clinical Medicine* 2017. p. 931-1056.
6. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science (New York, NY).* 1973;180(4093):1332-9.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, i sur. *Heart Disease and Stroke Statistics 2014;2018 Update: A Report from the American Heart Association.* 2018;137(12):e67-e492.
8. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):9-15.

9. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
10. Kortelainen ML, Porvari K. Adventitial macrophage and lymphocyte accumulation accompanying early stages of human coronary atherogenesis. *Cardiovasc Pathol* 2014;23(4):193-7.
11. Miller DV. Cardiovascular System. In: Goldblum JRMD, Lamps LWMD, McKenney JKMD, Myers JLMD, editors. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 2018. p. 1916-45.
12. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
13. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
14. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50(2):127-34.
15. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, i sur. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
16. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *Jama*. 1999;282(21):2035-42.
17. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9197):19-24.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.

19. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129-38.
20. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155-65.
21. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, i sur. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama.* 1999;281(8):707-13.
22. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, i sur. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-93.
23. 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;40(3):237-69.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2018;40(3):237-69.
25. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel T, Cheskin LJ. Sex Differences in Short-term and Long-term All-Cause Mortality Among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1822-30.
26. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JAd, i sur. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2013;127(4):e362-e425.
27. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in

patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017;39(2):119-77.

28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, i sur. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006;97(4):437-42.

29. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, i sur. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care.* 2011;13(2):56-67.

30. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.

31. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, i sur. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2427-63.

32. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, i sur. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139.

33. Sabatine MS, Cannon CP, JIBsHDAToCMteP, PA: Elsevier/Saunders. Approach to the patient with chest pain. 2012:1076-86.

34. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 2002;144(6):1012-7.

35. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, i sur. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017.



36. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Zagreb, 2018.
37. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, i sur. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2019.
38. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet (London, England).* 2006;367(9510):579-88.
39. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27(7):779-88.
40. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet (London, England).* 1996;348(9030):771-5.
41. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, i sur. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018;40(2):87-165.
42. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
43. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, i sur. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England).* 2017;390(10096):737-46.

44. Sarkees ML, Bavry AA. Acute coronary syndrome (unstable angina and non-ST elevation MI). *BMJ Clin Evid.* 2009;2009.
45. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2000;355(9219):1936-42.
46. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, i sur. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet (London, England).* 2011;378(9792):693-703.
47. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, i sur. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2012;344:e553.
48. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, i sur. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation.* 2001;103(5):658-63.
49. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, i sur. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61(2):163-70.
50. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, i sur. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *Jama.* 2004;292(1):45-54.

51. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, i sur. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
52. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, i sur. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
53. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, i sur. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):468-76.
54. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, i sur. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *Jama*. 2010;304(12):1339-49.
55. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, i sur. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Jama*. 2015;313(7):707-16.
56. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, i sur. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9565):907-19.
57. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, i sur. Antithrombotic Strategies in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Invasive Management One-Year Results From the ACUITY Trial. *Jama*. 2007;298(21):2497-506.

58. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, i sur. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1980-9.
59. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, i sur. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;359(7):688-96.
60. Bohula EA, Morrow DA. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald EMDMDSF, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 2019. p. 1123-80.
61. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2915-31.
62. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2009;31(1):17-28.
63. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):30-47.
64. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, i sur. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2922-32.
65. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet (London, England).* 1990;336(8719):827-30.
66. Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, 3rd, i sur. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with

unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309(7):396-403.

67. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, i sur. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319(17):1105-11.

68. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, i sur. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1369-75.

69. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed).* 2002;324(7329):71-86.

70. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, i sur. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.

71. Majithia A, Bhatt DL. Novel Antiplatelet Therapies for Atherothrombotic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):546-57.

72. Ortel TL. Antithrombotic Therapy. In: McPherson RAMDM, Pincus MRMDP, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* 2017. p. 842-53.e2.

73. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y<sub>12</sub>, a New Platelet ADP Receptor, Target of Clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;283(2):379-83.

74. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(2):174-83.

75. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
76. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet (London, England).* 2001;358(9281):527-33.
77. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *Jama.* 2011;306(11):1215-23.
78. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(25):3171-5.
79. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1742-50.
80. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):849-56.
81. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(4):209-15.
82. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360(4):363-75.

83. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, i sur. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):309-17.
84. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):112-6.
85. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, i sur. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *Jama*. 2011;306(16):1765-74.
86. Samardzic J, Bozina N, Skoric B, Ganoci L, Petricevic M, Krpan M, i sur. CYP2C19\*2 genotype influence in acute coronary syndrome patients undergoing serial clopidogrel dose tailoring based on platelet function testing: Analysis from randomized controlled trial NCT02096419. *Int J Cardiol*. 2015;186:282-5.
87. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, i sur. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
88. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, i sur. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*. 2009;119(21):2854-7.
89. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, i sur. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9621):1353-63.
90. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, i sur. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor

versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.

91. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, *i sur*. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.

92. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):401-7.

93. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, *i sur*. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2318-29.

94. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, *i sur*. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330-41.

95. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, *i sur*. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303-13.

96. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, *i sur*. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9909):1981-92.

97. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, *i sur*. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13.

98. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, *i sur*. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial



infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* (London, England). 2012;380(9850):1317-24.

99. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):1-10.

100. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2001;61(12):1835-81.

101. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117-25.

102. Kivisto KT, Niemi M. Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res*. 2007;24(2):239-47.

103. Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(10):2014-23.

104. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, i sur. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* (London, England). 2005;366(9493):1267-78.

105. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.

106. 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;285(13):1711-8.

107. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, i sur. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
108. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
109. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, i sur. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
110. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, i sur. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
111. 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 risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;41(1):111-88.
112. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
113. Aoki I, Aoki N, Kawano K, Shimoyama K, Maki A, Homori M, i sur. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):91-6.

114. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, i sur. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke*. 2000;31(10):2442-9.
115. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, i sur. Immediate Antioxidant and Antiplatelet Effect of Atorvastatin via Inhibition of Nox2. *Circulation*. 2012;126(1):92-103.
116. Matetzky S, Fefer P, Shenkman B, Shechter M, Novikov I, Savion N, i sur. Statins have an early antiplatelet effect in patients with acute myocardial infarction. *Platelets*. 2011;22(2):103-10.
117. Smith SMG, Judge HM, Peters G, Storey RF. Multiple antiplatelet effects of clopidogrel are not modulated by statin type in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets*. 2004;15(8):465-74.
118. Malmström RE, Östergren J, Jørgensen L, Hjerdahl P, investigators ftC. Influence of statin treatment on platelet inhibition by clopidogrel – a randomized comparison of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin co-treatment. *J Intern Med*. 2009;266(5):457-66.
119. Malmstrom RE, Settergren M, Bohm F, Pernow J, Hjerdahl P. No effect of lipid lowering on platelet activity in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):157-64.
120. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Angiolillo DJ, Giusti B, Marcucci R, i sur. High-Dose Atorvastatin on the Pharmacodynamic Effects of Double-Dose Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions: The ACHIDO (Atorvastatin and Clopidogrel High DOse in stable patients with residual high platelet activity) Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):169-79.
121. Geisler T, Zürn C, Paterok M, Göhring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, i sur. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in

patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1635-43.

122. Kreutz RP, Breall JA, Sinha A, von der Lohe E, Kovacs RJ, Flockhart DA. Simultaneous administration of high-dose atorvastatin and clopidogrel does not interfere with platelet inhibition during percutaneous coronary intervention. *Clin Pharmacol.* 2016;8:45-50.

123. Toso A, De Servi S, Leoncini M, Angiolillo DJ, Calabrò P, Piscione F, *i sur.* Effects of statin therapy on platelet reactivity after percutaneous coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(3):355-61.

124. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Schaffer A, Barbieri L, *i sur.* Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2017;150:90-5.

125. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1803.

126. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2009;7(7):1057-66.

127. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):403-12.

128. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *Thromb Haemost.* 2006;4(11):2317-26.

129. Fontana P, Zufferey A, Daali Y, Reny JL. Antiplatelet therapy: targeting the TxA2 pathway. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(1):29-38.

130. Vinogradova O, Vaynberg J, Kong X, Haas TA, Plow EF, Qin J. Membrane-mediated structural transitions at the cytoplasmic face during integrin activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(12):4094-9.

131. Bennett JS. Regulation of integrins in platelets. *Biopolymers*. 2015;104(4):323-33.
132. Kauskot A, Hoylaerts MF. Platelet receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2012(210):23-57.
133. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. *Microcirculation* (New York, NY: 1994). 2009;16(1):58-83.
134. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods*. 1980;3(2):135-58.
135. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol*. 1984;37(8):874-8.
136. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 2006;96(6):781-8.
137. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, i sur. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(6):834-42.
138. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Miranda M, Gori AM, Marcucci R, i sur. Comparison of methods for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point-of-care tests on whole blood in high-risk patients. *Thromb Haemost*. 2010;104(2):287-92.
139. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, i sur. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56.
140. Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegherr J, Mehilli J, Vogt W, i sur. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):151-9.

141. Bugiardini R, Badimon L. The International Survey of Acute Coronary Syndromes in Transitional Countries (ISACS-TC): 2010–2015. *Int J Cardiol.* 2016;217:S1-S6.
142. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 1987;76(1):142-54.
143. Roche Dobo. MULTIPLATE Package inserts - instruction manual 2015. [Available from: [https://diapharma.com/wp-content/uploads/2016/07/Multiplate\\_Package\\_Inserts\\_R5\\_ML-02-00011-.pdf](https://diapharma.com/wp-content/uploads/2016/07/Multiplate_Package_Inserts_R5_ML-02-00011-.pdf)].
144. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(4):209-15.
145. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2010;8(2):250-6.
146. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(24):2261-73.
147. Beretta L, Santaniello A. Nearest neighbor imputation algorithms: a critical evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16 Suppl 3:74.
148. Troyanskaya O, Cantor M, Sherlock G, Brown P, Hastie T, Tibshirani R, et al. Missing value estimation methods for DNA microarrays. *Bioinformatics (Oxford, England).* 2001;17(6):520-5.

149. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(12):1294-6.
150. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, i sur. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet (London, England).* 2001;357(9262):1063-8.
151. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, i sur. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005;96(5):611-6.
152. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, i sur. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):857-66.
153. Martínez G, Rigotti A, Acevedo M, Navarrete C, Rosales J, Giugliano RP, i sur. Cholesterol levels and the association of statins with in-hospital mortality of myocardial infarction patients insights from a Chilean registry of myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):305-11.
154. Sim DS, Jeong MH, Cho KH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, i sur. Effect of early statin treatment in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Korean Circ J.* 2013;43(2):100-9.
155. Kim MC, Ahn Y, Cho JY, Lee KH, Sim DS, Yoon NS, i sur. Benefit of Early Statin Initiation within 48 Hours after Admission in Statin-Naïve Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J.* 2019;49(5):419-33.
156. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, i sur. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes

had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1799-804.

157. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Horak D, Vejvoda J, Trefanec J, i sur. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2003;246(1-2):45-50.

158. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, i sur. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108(13):1560-6.

159. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LC, Rocha MS, i sur. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):298-301.

160. Romano M, Diomede L, Sironi M, Massimiliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, i sur. Inhibition of Monocyte Chemotactic Protein-1 Synthesis by Statins. *Laboratory Investigation*. 2000;80(7):1095-100.

161. Patti G, Chello M, Pasceri V, Colonna D, Nusca A, Miglionico M, i sur. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1560-6.

162. Rothberg MB, Bigelow C, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between statins given in hospital and mortality in pneumonia patients. *J Gen Intern Med*. 2012;27(3):280-6.

163. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-35.



164. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Schaffer A, Barbieri L, i sur. Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2017;150:90-5.
165. Verdoia M, Nardin M, Sartori C, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, i sur. Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis.* 2015;243(2):389-94.
166. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Barbieri L, Daffara V, i sur. Gender Differences in Platelet Reactivity in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(2):143-50.
167. Deharo P, Pankert M, Bonnet G, Quilici J, Bassez C, Morange P, i sur. Body mass index has no impact on platelet inhibition induced by ticagrelor after acute coronary syndrome, conversely to prasugrel. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1200-2.
168. Faraday N, Yanek LR, Vaidya D, Kral B, Qayyum R, Herrera-Galeano JE, i sur. Leukocyte count is associated with increased platelet reactivity and diminished response to aspirin in healthy individuals with a family history of coronary artery disease. *Thromb Res.* 2009;124(3):311-7.
169. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost.* 2002;88(5):711-5.
170. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet (London, England).* 2006;367(9510):606-17.
171. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, i sur. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *Thromb Haemost.* 2005;3(6):1309-11.

172. Kirchhofer D, Riederer MA, Baumgartner HR. Specific accumulation of circulating monocytes and polymorphonuclear leukocytes on platelet thrombi in a vascular injury model. *Blood*. 1997;89(4):1270-8.
173. Selak MA, Chignard M, Smith JB. Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. *Biochem J*. 1988;251(1):293-9.
174. Renesto P, Chignard M. Enhancement of cathepsin G-induced platelet activation by leukocyte elastase: consequence for the neutrophil-mediated platelet activation. *Blood*. 1993;82(1):139-44.
175. Praticò D, Iuliano L, Alessandri C, Camastra C, Violi F. Polymorphonuclear leukocyte-derived O<sub>2</sub>-reactive species activate primed platelets in human whole blood. *Am J Physiol*. 1993;264(5 Pt 2):H1582-7.

## 11. BIOGRAFIJA

Saša Pavasović rođen je 1987. godine u Zadru gdje je završio osnovnu i srednju školu. Diplomirao je 2013. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (MEF). Odradio je pripravnički staž te položio stručni ispit za doktora medicine u travnju 2014. godine. Radio je 6 mjeseci kao liječnik obiteljske medicine te u studenome 2014. započeo specijalizaciju iz anesteziologije. U studenome 2016. upisao je doktorski studij biomedicine i zdravstva na MEF-u. U siječnju 2017. prekida specijalizaciju iz anesteziologije te se zapošljava kao asistent na MEF-u u Zagrebu u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. Od 2018. do sada se u nekoliko navrata educirao u Velikoj Britaniji (UK). Autor je i ko-autor nekoliko znanstvenih i stručnih radova objavljenih u međunarodnim časopisima te je aktivno sudjelovao na mnogim domaćim i međunarodnim kongresima. Tijekom 2018. godine je proveo 9 mjeseci kao gostujući istraživač na Sveučilištu u Bologni. Član je uredničkog odbora časopisa *Cardiologia Croatica*, Hrvatskog kardiološkog društva, Europskog kardiološkog društva (ESC), American Heart Association, Hrvatske liječničke komore te liječničke komore UK. Također je mlađi veleposlanik udruženja za preventivnu kardiologiju ESC. Dobitnik je nekoliko nagrada za poster prezentacije. Uža područja njegova interesa su preventivna kardiologija, ishemijska bolest srca te srčano popuštanje.