SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martin Marinšek

Usporedba učinaka losartana i ramiprila u liječenju akutnoga infarkta srca s elevacijom ST spojnice

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martin Marinšek

Usporedba učinaka losartana i ramiprila u liječenju akutnoga infarkta srca s elevacijom ST spojnice

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je nastala u Jedinici za intenzivnu internu medicinu Klinike za internu medicinu Sveučilišnoga kliničkog centra Maribor (*Univerzitetni klinični center Maribor*). Laboratorijske pretrage učinjene su u Službi za laboratorijsku dijagnostiku Sveučilišnoga kliničkog centra Maribor (*Univerzitetni klinični center Maribor*).

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Andreja Sinkovič

Zahvaljujem prije svega mentorici prof. dr. sc. Andreji Sinkovič, dr. med., savjetnici i predstojnici Jedinice za internu intenzivnu medicinu Klinike za internu medicinu Sveučilišnoga kliničkog centra Maribor (*Univerzitetni klinični center Maribor*). Bez njezina strpljenja, stručne i moralne potpore, dragocjenoga vremena te vođenja i usmjeravanja tijekom istraživanja, ovaj rad ne bi postojao.

Zahvaljujem medicinskim sestrama Jedinice za intenzivnu internu medicinu za pomoć u operativnoj provedbi istraživanja, kolegici mr. sc. Simoni Kirbiš, dr. med. i kolegi kardiologu Joži Hrenu, dr. med. za provedbu ehokardiografskih pretraga te predstojniku Službe za laboratorijske pretrage mr. sc. Maksimiljanu Gorenjaku za korisne savjete i provedbu laboratorijskih pretraga.

Posebno zahvaljujem gospođi Lengi Kuliš, doc. dr. sc. Jadranki Stričević i dr.sc. Perini Vukša Nahod za lektoriranje ovoga rada.

SADRŽAJ

1. UVOD…….....1

1.1. Akutni infarkt srca s elevacijom ST spojnice (STEMI) 1

1.1.1. Definicija ……..…1

1.1.2. Epidemiologija…….....2

1.1.3. Patogeneza ateroskleroze i koronarne tromboze ……....2

1.1.4. Koronarna anatomija……...6

1.1.5. Patofiziologija……...…7

1.1.6. Dijagnoza STEMI-ja…….....9

1.1.6.1. Prekordijalni bol…..……...…9

1.1.6.2. Standardni EKG……..10

1.1.6.3. Biokemijski biljezi…..……...10

1.1.6.4. Dvodimenzijska ehokardiografija…….....11

1.1.7. Liječenje……11

1.1.8. Komplikacije STEMI-ja……...……...17

1.2. Renin-angiotenzinski sustav (RAS)…….21

1.3. Natriuretski peptidi (NP) ……24

1.4. Endogeni fibrinolitički sustav.....29

1.5.1.5. Blokada RAS-a putem ACE-I-ja i ARB-a kod bolesnika sa STEMI-jem ..…….....31

2. HIPOTEZA……...34

3. CILJ RADA……..…35

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....36

4.1. ISPITANICI……...36

4.2. METODE ISTRAŽIVANJA……38

4.2.1. Anamneza i klinički pregled……38

4.2.2. Mjerenje arterijskoga krvnog tlaka……..……..38

4.2.2.1. Neinvazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka……....38

4.2.2.2. Invazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka…..……....39

4.2.3. Elektrokardiografija……...39

4.2.3.1. Standardni EKG……..39

4.2.3.2. Kontinuirani EKG nadzor…….41

4.2.4. Laboratorijske metode……..41

4.2.4.1. Profil lipida……41

4.2.4.2. Troponin I……....41

4.2.4.3. NT-proBNP……...41

4.2.4.4. PAI-1……..41

4.2.5. Ehokardiografija……41

4.2.6. Radiološke metode……43

4.2.6.1. Rendgenska slika srca i pluća……43

4.2.6.2. Koronarografija i primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI)……43

4.3. Plan rada……44

4.4. Statistička analiza……45

4.5. Mjesto istraživanja ……46

5. REZULTATI……47

5.1. Rezultati praćenja bolesnika sa STEMI-jem u razdoblju od 8 tjedana ……47

5.2. Rezultati praćenja bolesnika sa STEMI-jem u razdoblju od 6 mjeseci ……55

5.3. Usporedba promjene testiranih parametara između ramiprilske i losartanske skupine tijekom 8 tjedana i 6 mjeseci u univarijantnome modelu linearne regresije ...64

6. RASPRAVA……80

7. ZAKLJUČAK……87

8. SAŽETAK……88

9. SUMMARY……89

10. LITERATURA……90

11. ŽIVOTOPIS……110

POPIS TABLICA I SLIKA

Tablica 1. Određivanje kategorije zatajenja srca prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji……....18

Tablica 2. Osnovni demografski i laboratorijski podatci svih bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom…….48

Tablica 3. Promjene vrijednosti NT-proBNP-a, EFLV-a, PAI-1, LVEDD-a i lipidnoga profila kod svih bolesnika sa STEMI-jem i usporedba bolesnika liječenih ramiprilom i losartanom tijekom 8 tjedana……..…..51

Tablica 4. Promjene Killip-Kimballovih kategorija, povećanih vrijednosti NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l, EFLV-a ≥ 55 %, PAI-1 ≥ 3,5 U/ml i LVEDD-a ≥ 50 mm kod svih bolesnika sa STEMI-jem i usporedba učinaka liječenja ramiprilom i losartanom nakon 8 tjedana……..…..….....53

Tablica 5. Medikamentno liječenje svih bolesnika sa STEMI-jem, ramiprilom i losartanom kod otpusta iz bolnice…….....55

Tablica 6. Osnovni demografski, klinički i laboratorijski podatci bolesnika sa STEMI-jem praćenih 6 mjeseci …….56

Tablica 7. Promjene vrijednosti NT-proBNP-a, EFLV-a, PAI-1, LVEDD-a i lipidnoga profila bolesnika sa STEMI-jem i usporedba bolesnika liječenih ramiprilom i losartanom tijekom 8 tjedana i 6 mjeseci.....60

Tablica 8. Promjene Killipovih kategorija, vrijednosti NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l, EFLV-a ≥ 55 %, PAI-1 ≥ 3,5 U/ml i LVEDD-a ≥ 50 mm bolesnika sa STEMI-jem i usporedba učinaka liječenja ramiprilom i losartanom nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci liječenja…….….62

Tablica 9. Medikamentno liječenje bolesnika sa STEMI-jem i usporedba liječenih ramiprilom i losartanom kod otpusta iz bolnice…..…….....63

Tablica 10. Utjecaj vremena mjerenja (kod prijma, nakon 8 tjedana, nakon 6 mjeseci) i

terapije (ramipril ili losartan) na kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika ocijenjene statističkim modelom linearne regresije…….…….....65

Tablica 11. Utjecaj vremena mjerenja (kod prijma, nakon 8 tjedana, nakon 8 mjeseci) i terapije (ramipril, losartan) na kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika, ocijenjene statističkim modelom linearne regresije, prilagođenim starosti, spolu i lokaciji infarkta miokarda.....67

Slika 1. Renin-angiotenzinski sustav (RAS).……...27

Slika 2. Mjesto djelovanja ACE-I-ja i ARB-a…….…33

Slika 3. Pregled uključivanja bolesnika sa STEMI-jem u studiju …….37

Slika 4. Osnovne karakteristike bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom...49

Slika 5. Vrsta reperfuzijskoga liječenja kod svih bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom ……50

Slika 6. Osnovne karakteristike 55 bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom…….57

Slika 7. Prikaz interakcija između vrijednosti NT-proBNP-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom…..…….69

Slika 8. Prikaz interakcija između vrijednosti EFLV-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom..……..70

Slika 9. Prikaz interakcija između vrijednosti LVEDD-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom.……...71

Slika 10. Prikaz interakcija između vrijednosti ukupnoga kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom…….…..…73

Slika 11. Prikaz interakcija između vrijednosti HDL kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom……....74

Slika 12. Prikaz interakcija između vrijednosti LDL kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom……..……..76

Slika 13. Prikaz interakcija između vrijednosti triglicerida, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom……....77

Slika 14. Prikaz interakcija između vrijednosti PAI-1, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom ……...78

POPIS ČEŠĆE KORIŠTENIH KRATICA

AA	antagonisti aldosterona
ACE-I	inhibitori angiotenzin-konvertirajućega enzima
ACS	akutni koronarni sindrom
AIM	akutni infarkt miokarda
Ang II	angiotenzin II
ANP	A-tip natriuretski peptid
ARB	blokatori receptora angiotenzina II
AT-1R	receptor angiotenzina tip 1
AT-2R	receptor angiotenzina tip 2
BNP	B-tip natriuretski peptid
DRI	direktni inhibitori renina
EFLV	ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula
LV	lijevi ventrikul
LVEDD	dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole
MVS	minutni volumen srca
NP	natriuretski peptidi
NSTEMI	akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice
NT-proBNP	N-terminalni dio BNP-a
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena tip 1
pPCI	primarna perkutana koronarna intervencija
RAS	renin-angiotenzinski sustav
STEMI	akutni infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice

TIA	tranzitorna ishemijska ataka
tPA	tkivni aktivator plazminogena
UV	udarni volumen

1. UVOD

1.1. Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI)

1.1.1. Definicija

Pojam akutni infarkt miokarda (AIM) označuje razvoj nekroze dijela srčanoga mišića prouzročene prolongiranom ishemijom miokarda u trajanju od najmanje 20 minuta zbog bolesti koronarnih arterija. Bitne patomorfološke značajke nekroze miokarda mogu se registrirati već 2 sata nakon pojave neprekinute ishemije (1).

AIM se klinički određuje dinamikom biljega ishemičke nekroze miokarda – troponina T ili I iznad 99. percentile gornje referentne granice – s najmanje jednim od sljedećih parametara:

- tipični (stenokardija) ili atipični (dispneja, slabost, kolaps) simptomi ishemije
- promjene na EKG-u (novonastali blok lijeve grane, novi Q-zubac, promjene ST spojnice i T-vala)
- dokaz lokalizirane smetnje kontraktilnosti miokarda
- dokaz gubitka vijabilnosti miokarda (ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, perfuzijska scintigrafija miokarda itd.)
- nalaz krvnoga ugruška na koronarografiji ili obdukciji (1).

AIM je definiran i kao iznenadna smrt sa simptomima ishemije i novim promjenama na EKG-u (novi blok lijeve grane, promjene ST spojnice i T-vala) u slučajevima kada je smrt nastupila prije vađenja krvi za analizu biljega nekroze miokarda, odnosno prije njihova porasta u krvi (1).

AIM je definiran i kao nalaz tromboze u stentu kod koronarografije ili obdukcije, s prethodnim simptomima ishemije i tipičnim porastom markera nekroze srca (1).

Kod akutnoga STEMI-ja vodeći je simptom ishemije tipični prekordijalni bol uz karakteristične promjene na EKG-u, koje su: elevacija ST spojnice za najmanje 1 mm u barem 2 standardna EKG odvoda ili novonastali blok lijeve grane. Pojava prekordijalnoga bola i promjene na EKG-u koreliraju s pojavom koronarne okluzije, koja je osnovni uzrok nastanka primarne

ishemije. U prvih 20 minuta totalne koronarne okluzije nastaje transmuralna ishemija, koja je potencijalno reverzibilna. Biokemijski biljezi – troponin I/T – tek su sljedeća 2 – 3 sata u porastu (1, 2).

1.1.2. Epidemiologija

Koronarna arterijska bolest najčešći je uzrok smrti među kardiovaskularnim bolestima. Više od 7 milijuna ljudi diljem svijeta godišnje umire zbog posljedica infarkta miokarda, što znači 12,8 % svih smrti godišnje. Svaki šesti muškarac i svaka sedma žena u Europi umrijet će od posljedica infarkta srca u dogledno vrijeme. Incidencija hospitalizacija zbog STEMI-ja u Europi različita je među pojedinim zemaljama. Incidencija hospitalizacija zbog STEMI-ja u Švedskoj procjenjuje se na 66 slučajeva / 100 000 stanovnika godišnje. Sličnu incidenciju imaju Češka, SAD i Belgija. Između 1997. i 2005. incidencija STEMI-ja snizila se sa 121 slučaja na 77 slučajeva / 100 000 stanovnika godišnje. U istome razdoblju zabilježen je blagi porast incidencije akutnoga infarkta miokarda bez elevacije ST spojnice (NSTEMI) sa 126 na 132 slučaja / 100 000 stanovnika godišnje. Na smrtnost bolesnika sa STEMI-jem utječe težina infarkta miokarda s posljedičnim smanjenjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke (EFLV). Hospitalna smrtnost bolesnika sa STEMI-jem u Europi varira između 6 i 14 %. Najnovije studije dokazuju smanjenje rane i kasne smrtnosti zbog STEMI-ja paralelno s porastom učestalosti primjene reperfuzijske terapije primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI), suvremenom antitrombotičkom terapijom i sekundarnom prevencijom koronarne bolesti. Smrtnost bolesnika sa STEMI-jem u prvih 6 mjeseci još je, unatoč liječenju pPCI-jem, oko 15 %, posebice kod bolesnika s visokim stupnjem rizika (1, 2).

1.1.3. Patogeneza ateroskleroze i koronarne tromboze

Ateroskleroza s pojavom aterosklerotskih lezija glavni je uzrok nastanka koronarne bolesti srca. Pojava rupture, erozije ili upale na aterosklerotskome plaku pogoduje razvoju tromboze putem adhezije i agregacije trombocita i aktivacije zgrušavanja krvi. Tromboza dovodi do koronarne okluzije i transmuralne ishemije (3, 4). Razvoju ateroskleroze doprinose

mnogobrojni čimbenici, uključujući endotelijsku disfunkciju, dislipidemiju, upalu i imunološku reakciju, mehaničke sile zbog turbulencije protoka krvi itd. Smatra se da je endotelijska disfunkcija, prouzročena nedostatkom dušikova oksida, početni korak u razvoju ateroskleroze (5). Endotelijska disfunkcija korelira s dobro poznatim tradicionalnim čimbenicima rizika pojave ateroskleroze kao što su: hipertenzija, pušenje, šećerna bolest i dislipidemija. Endotelijska disfunkcija prouzročena je oksidacijom kolesterola vezanog uz lipoprotein niske gustoće (LDL kolesterol) (6). Poboljšanje endotelijske disfunkcije može se postići povećanom raspoloživošću dušikova oksida, što mogu postići statini, dijeta, antioksidansi, inhibitori angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE-I) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Bitnu ulogu u nastanku i progresu procesa ateroskleroze predstavlja upala. Makrofazi stimulirani oksidiranim LDL kolesterolom luče različite upalne supstancije, citokine i čimbenike rasta (7, 8). Među njima najviše su proučavani monocitni kemotaktični protein (MCP) (9, 10), intercelularna adhezijska molekula (ICAM-1) (9), faktor stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (11, 12), topivi CD40 ligand, interleukini (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 i IL-18) (11-13) i tumor nekrotizirajući čimbenik alfa (TNFα) (13 – 15). Značajnost upale u patogenezi ateroskleroze odražava se u povećanju razine sistemskih biljega upale koji se nalaze u simptomatskoj aterosklerozi (13 – 15).

Povećane vrijednosti lipida igraju ključnu ulogu u nastanku i progresu procesa ateroskleroze. Visoka razina LDL kolesterola i snižena razina kolesterola vezana uz lipoprotein visoke gustoće (HDL kolesterol) bitni su čimbenici za pojavu ateroskleroze. Makrofazi u stijenci koronarnih arterija najprije preuzimaju oksidirani LDL kolesterol i time sprečavaju disfunkciju endotela, a poslije daljnja akumulacija lipida u makrofazima vodi u disfunkciju mitohondrija, apoptozu i nekrozu makrofaga, uz posljedično oslobađanje staničnih proteaza, upalnih citokina i protrombotičkih molekula (16 – 19). HDL kolesterol naprotiv ima antiaterogena svojstva reverzibilnim transportom kolesterola prema jetri i time održava normalnu endotelijsku funkciju i smanjuje sklonost trombozi (20 – 23). Hipertenzija povećava napetost u arterijskoj stijenci, što potencijalno ometa reparaciju endotela i vodi u razvoj aneurizmatskih proširenja (24). Nikotinizam prouzročuje endotelnu disfunkciju sa smanjenjem raspoloživosti

dušikova oksida, povećanjem brojnih biljega upale, povećanjem oksidacije LDL kolesterola, povećanjem fibrinogena i sniženjem endogene fibrinolize (25 – 28). Dijabetes s mnoštvom metaboličkih poremećaja, uključujući dislipidemiju i upalu, također ubrzava aterosklerotski proces (29, 30). Aktivacija RAS-a uz povećanu razinu angiotenzina II (Ang II) prouzročuje disfunkciju endotela, koči endogenu fibrinolizu, regulira proliferaciju glatkih stanica mišića žilne stijenke i produkciju izvanstaničnoga matriksa (31 – 33).

Najranije histološke promjene ateroskleroze koronarnih arterija su pruge unutarnje ovojnice. Ove početne promjene mogu s vremenom napredovati, ali mogu i regredirati. Histološke značajke patološkoga zadebljanja unutarnje ovojnice predstavljaju izvanstanične nakupine lipida i proteoglikana u dubljim slojevima stijenke žile na granici unutarnje ovojnice s medijom. Nekroze obično nema, a ako je nekroza prisutna, vrlo je oskudna. Infiltrati makrofaga i T-limfocita nalaze se na luminalnoj strani unutarnje ovojnice, odvojeni od lipidnih nakupina. Ovakav tip lezije smatra se osnovom za nastanak erozije plaka (34, 35).

Sljedeći stadij u razvoju ateroskleroze predstavlja aterom s fibroznom kapom**,** za što je karakteristična lipidima bogata nekrotička srž okružena fibroznim tkivom. Histološke su značajke rane faze: lokalni nestanak proteoglikana i kolagena, te nekroza i infiltracija makrofaga u području lipidne nakupine, bez povećanja slobodnoga kolesterola. U kasnoj fazi povećan je slobodni kolesterol, a izvanstaničnoga matriksa gotovo nema. Fibroaterom s tankom fibroznom kapom ili vulnerabilan plak predstavlja uznapredovalu aterosklerotsku leziju sklonu rupturi. Histološki se sastoji od velike nekrotičke srži, odvojene od lumena krvne žile tankom fibroznom kapom (debljine manje od 65 μm) infiltriranom limfocitima i makrofazima (34, 35). Tromboza najčešće nastaje rupturom vulnerabilnoga plaka (55 – 75 %), erozijom plaka (25 – 40 %) i veoma rijetko na mjestima kalcificiranih nodusa (2 – 7 %). Ruptura plaka nastaje djelovanjem različitih čimbenika, među kojima su najbitniji: upalni proces u području fibrozne ovojnice, nedostatak kolagena u fibroznoj ovojnici, apoptoza glatkih stanica mišića žilne stijenke , krvarenje u plak te lokalni mehanički stres na mjestu plaka zbog turbulentnoga protoka krvi na mjestima suženja (34, 35).

Stanice glatkih mišića u stijenci koronarnih arterija sintetiziraju proteine ekstracelularnoga matriksa, posebice kolagen i elastin. Proces sinteze kolagena koči γ-interferon, koji luče aktivirani T-limfociti. Usto, aktivirani T-limfociti vode ekspresiji CD40 liganda. Ovi ligandi vežu se na površinske CD40 receptore koji se nalaze na makrofazima, B-limfocitima, endotelnim stanicama i stanicama glatkih mišića stijenke koronarnih arterija. Stimulacija ovih stanica prouzročuje oslobađanje metaloproteinaza uz posljedičnu razgradnju fibroznoga tkiva, osobito kolagena. Posljedica je proteolize istanjena fibrozna ovojnica, sklona rupturi (36 – 40). Brojni medijatori koje luče makrofazi i aktivirani T-limfociti (γ-interferon, Fas ligand, TNF-α, IL-1) i reaktivni spojevi kisika ubrzavaju apoptozu stanica glatkih mišića. Odsutnost stanica glatkih mišića u vulnerabilnome plaku dodatno umanjuje sintezu proteinskoga ekstracelularnog matriksa. Mehaničke sile prouzročene turbulentnim protokom krvi u području slabašne fibrozne kape mogu doprinijeti destabilizaciji, odnosno rupturi vulnerabilnoga plaka, uz posljedičnu intraluminalnu trombozu (41 – 44). Incidencija erozije plaka češća je kod žena, nego kod muškarca. Intraluminalna tromboza prouzročena kalcificiranim nodusima vrlo je rijetka, nalazimo je kod starijih ljudi s jako kalcificiranim i turtuoznim koronarnim arterijama (34, 35). Vulnerabilni plak u stijenci koronarne arterije zbog rupture, odnosno erozije uz upalni proces prouzročuje nastanak intraluminalne tromboze. Od stupnja oštećenja stijenke žile i ravnoteže između endogenoga fibrinolitičkog i koagulacijskoga sustava ovisi daljnji razvoj trombotskoga procesa. Kod površinskih oštećenja endotela u tankim se slojevima lijepe trombociti s pomoću svojih glikoproteinskih receptora Ia i Ib (GP Ia i GP Ib). Kod dubljih oštećenja stijenke žile pod utjecajem kolagena i trombina dolazi do aktivacije trombocita koji luče tromboksan (TXA), adenozindifosfat (ADP), serotonin, fibrinogen, fibronektin i von Willebrandov faktor (vWf). Dolazi do aktivacije veznih mjesta na trombocitnim glikoproteinskim receptorima IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), slijedi agregacija trombocita s pomoću molekula fibrinogena i vWf-a. Ugrušci trombocita karakteristični su za infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice. Kod rupture vulnerabilnoga plaka dolazi do izljeva trombogene mase ateroma u lumen krvne žile, što s kolagenom i faktorom tkiva prouzročuje zgrušavanje krvi intrinzičnim i ekstrinzičnim putom. Nastali krvni ugrušak djelomično zatvori

pukotinu žile (intramuralni ugrušak) i širi se u različitome obujmu u lumen žile (intraluminalni ugrušak) te tako ometa protok krvi. Središte krvnoga ugruška trombocita pričvršćeno je za dno pukotine na žili, a rep krvnoga ugruška od fibrina i eritrocita rasteže se u smjeru protoka krvi. Proces tromboze brz je i dinamičan, tijekom nekoliko sati/dana krvni ugrušak može potpuno zatvoriti lumen žile ili se potpuno razgraditi. Moguća je periferna embolizacija aterotrombotskim materijalom s posljedičnim mikroinfarktima, kao i fibrilacija klijetki uz iznenadnu smrtnost. Lokalno djelovanje vazokonstriktornih i smanjeno djelovanje vazodilatatornih supstancija dodatno ometa protok krvi uz samo mehaničku prepreku/pregradu prouzročenu embolusom / krvnim ugruškom (35, 45, 46).

1.1.4. Koronarna anatomija

Koronarne arterije opskrbljuju srčani mišić protokom krvi. Desna (RCA) i lijeva koronarna arterija izlaze iz aorte iznad ušća aorte iz desnoga, odnosno lijevoga koronarnog sinusa. Lijeva koronarna arterija počinje kao stablo (LM) koje se grana na lijevu prednju silaznu koronarnu arteriju (LAD) i cirkumfleksnu arteriju (LCX). Velike i srednje velike koronarne arterije nalaze se epikardijalno, a njihovi manji ogranci prodiru u srčani mišić kao arteriole. LAD silazi i prati prednju interventrikulsku brazdu i ide prema apeksu, koji obično ne prelazi. LAD arterija opskrbljuje protokom krvi prednji dio septuma i slobodnu prednju stijenku lijevoga ventrikula. LCX obično je manji od LAD-a i opskrbljuje protokom krvi slobodnu bočnu stijenku lijevoga ventrikula. Kod 15 % ljudi prisutna je takozvana lijeva varijanta, pri čemu je LCX veći i nastavlja se duž stražnje atriovenrikularne brazde. U tome slučaju, LCX protokom krvi opskrbljuje i stražnju stijenku lijevoga ventrikula i atrioventrikularni čvor. Kod više od 85 % ljudi prisutna je takozvana desna varijanta pri čemu desna koronarna arterija prelazi preko atrioventrikulske brazde i desne strane srca. RCA u tome slučaju protokom krvi opskrbljuje desni ventrikul, stražnju i donju stijenku lijevoga ventrikula te sinusni i atrioventrikularni čvor (47, 48).

1.1.5. Patofiziologija

Prolongirana ishemija koja traje dulje od 20 minuta, karakteristična za STEMI, prouzročuje početak ishemijske nekroze koja se širi od endokarda prema epikardu. Nakon dva sata ishemije pojavljuje se subendokardijalna nekroza, koja se tijekom sljedećih sati širi na cjelokupnu debljinu miokarda. Lokalizacija ishemijske nekroze – infarkta miokarda ovisi o mjestu koronarne okluzije. U slučaju okluzije LAD-a, može nastati STEMI prednje i/ili apikalne stijenke i/ili anterolateralne stijenke lijevoga ventrikula i prednjih papilarnih mišića. Okluzija LCX može prouzročiti STEMI inferiorne i/ili posteriorne stijenke i/ili lateralne stijenke lijevoga ventrikula. Iza okluzije RCA-e može uslijediti STEMI inferiorne i/ili posteriorne stijenke lijevoga ventrikula i/ili desnoga ventrikula i zadnjega središnjeg papilarnog mišića. Lokalizacija akutnoga infarkta miokarda ne ovisi samo o lokalizaciji koronarne okluzije, nego i o prisutnosti/odsutnosti kolateralne cirkulacije, koronarnih spazama itd. (46–48). Posljedice akutne, osobito prolongirane ishemije s razvojem akutnoga infarkta miokarda lokalizirane su smetnje kontraktilnosti: hipokinezija, akinezija, dissinkronija ili diskinezija. Rana kompenzacija lokalizirane smetnje kontrakcije hiperkinezija je zdravoga neinfarciranog ili neishemičkog miokarda. Hiperkinezija je posljedica povećane simpatičke aktivnosti i Frank-Starlingova mehanizma. Posljedica smetnje kontraktilnosti miokarda pojava je važne sistoličke disfunkcije lijevoga ventrikula. Ishemija i nekroza miokarda prouzročuju i dijastoličku disfunkciju lijevoga ventrikula. U slučaju razvoja akutnoga infarkta miokarda (AIM), trajno se gubi dio kontraktilne mase miokarda i promjene su ireverzibilne. Dolazi do gubitka funkcije lijevoga ventrikula (LV) kao crpke uz sniženje udarnoga volumena LV-a (UVLV) i minutnoga srčanog volumena (MVS). Nakon porasta volumena LV-a na kraju dijastole (LVEDV) slijedi razvoj znakova zastoja zbog zatajenja lijevoga ventrikula. U najtežim oblicima zatajenja srca zbog nekroze miokarda, primjerice u kardiogenome šoku, aktiviraju se i medijatori upale. Povećana razina citokina prouzročuje vazodilataciju i dodatno snizuje arterijski krvni tlak. Posljedica sniženog krvnog tlaka sniženje je perfuzijskog tlaka koronarnih arterija, što dodatno umanjuje funkciju LV-a uz povećanje LVEDV-a. Ako infarkt miokarda

obuhvati 20 – 25 % mase LV-a, pojavljuju se već klinički znakovi zatajenja srca, a kod oštećenja 40 % mase LV-a i više nastaje kardiogeni šok (46, 49).

Rano tijekom pojave AIM-a počinje proces remodelacije srčanoga mišića. Zbog preopterećenja i/ili oštećenja srčanoga mišića, nastaje aktivacija simpatičkoga živčanog i neurohumoralnoga sustava. Širenje infarkta zbog raztezanja i istanjivanja miokarda u zoni infarkta može se pojaviti već unutar nekoliko sati nakon razvoja srčanoga infarkta. Već unutar 3 sata nakon pojave prvoga transmuralnog infarkta miokarda možemo utvrditi početnu dilataciju srca, posebno nakon infarkta prednje stijenke (48). Na početku aktivacija simpatičkoga živčanog sustava prouzročuje otpuštanje kateholamina, što povećava kontraktilnost očuvanoga miokarda uz povećanje potrebe za kisikom. Nažalost, učinak je i proaritmogen i miokardiotoksičan (48). Ako ovaj rani kompenzacijski mehanizam nije dovoljan, može doći do kardiogenoga šoka s letalnim ishodom. Inotropni lijekovi i vazopresori mogu privremeno poboljšati MVS, ali kod velikoga infarkta miokarda to nije dovoljno. Rana reperfuzijska terapija odlučujuće je važnosti jer umanjuje veličinu nekroze miokarda i gubitak kontraktilne mase (2). Nakon aktivacije simpatičkoga živčanog sustava aktivira se renin-angiotenzinski sustav (RAS) uz istodobno otpuštanje čimbenika rasta. Aktivacija RAS-a i otpuštanje čimbenika rasta dovodi do brojnih staničnih promjena, uključujući hipertrofiju miocita u području nezahvaćenom infarktom te nekrozu i apoptozu miocita u zoni infarkta. Posebno u zoni infarkta dolazi do proliferacije fibroblasta i povećanja sinteze kolagena uz posljedičnu fibrozu miokarda (46). Na miocitima i fibroblastima miokarda nalazimo receptore angiotenzina tipa 1 (AT-1R). Aktivacijom sistemskoga i lokalnoga RAS-a nastaje, naime, višak angiotenzina II (ANG-II), što preko stimulacije AT-1R-a prouzročuje hipertrofiju srčanih miocita i povećanu sintezu bjelančevina. Istodobno, stimulacijom AT-1R-a na fibroblastima dolazi do povećane sinteze kolagena. Uz povećanu sintezu kolagena u procesu remodelacije zbiva se i proces razgradnje kolagena s pomoću enzima nazvanih kolagenaze, kao što su primjerice metaloproteinaze. ANG-II centralnim djelovanjem stimulira aktivnost simpatičkoga živčanog sustava, povećava žeđ i stimulira oslobađanje vazopresina. Usto, stimulira oslobađanje aldosterona i kateholamina iz nadbubrežne žlijezde. Aldosteron iz kore

nadbubrežne žlijezde djelovanjem na bubrege prouzročuje retenciju tekućine i elektrolita u tijelu. Aldosteron djelovanjem na mineralokortikoidne receptore srčanih stanica prouzročuje fibrozu i hipertrofiju miokarda. ANG-II prouzročuje vazokonstrikciju izravnim djelovanjem i posredno putem aktivacije simpatičkoga živčanog sustava. Konačni je rezultat spomenutih učinaka povećan volumen tjelesnih tekućina i povećana vaskularna rezistencija. Zbog volumenskoga i tlačnoga opterećenja nakon infarkta miokarda obično nalazimo mješovitu koncentričnu/ekscentričnu hipertrofiju miokarda. Rano, unutar nekoliko dana nakon pojave infarkta miokarda tijekom procesa remodelacije može doći čak i do rupture stijenke srca, rupture septuma ili papilarnih mišića. Kasnije, tijekom idućih mjeseci i godina, nastavak procesa remodelacije može dovesti do dilatacije LV-a uz povećanje napetosti u stijenci LV-a. Mehanizam kompenzacije donekle je koristan, ali pretjerana aktivacija humoralnoga sustava nije svrhovita jer dovodi do promjena u masi, dimenzijama, strukturi i obliku srčanoga mišića. Konačna je posljedica smanjen MVS i kongestivno zatajenje srca (50, 51). U procesu remodelacije, posebice kod opsežnoga infarkta miokarda aktivacija upale ima važnu ulogu (34, 40, 46). Proces upale u području nekroze miokarda aktivacijom neutrofila i monocita prouzročuje otpuštanja enzima mijeloperoksidaza. Mijeloperoksidaze prouzročuju nastanak visokoreaktivnih spojeva klorida, koji oksidiraju bjelančevine i time remete njihovu biološku ulogu. Oksidacijom inhibitor aktivatora plazminogena tip 1 (PAI-1) umanjuje se njegov inhibitorni učinak na tkivni aktivator plazminogena (tPA). Eksperimentalni podatci upućuju na to da je povećana aktivnost tPA-a prouzročena djelovanjem mijeloperoksidaza na PAI-1 uključena u proces remodelacije srčanoga mišića nakon AIM-a (36, 46, 52).

1.1.6. Dijagnoza STEMI-ja

1.1.6.1. Prekordijalni bol

Prekordijalni bol najspecifičniji je simptom akutnoga STEMI-ja. Bol je jak, opresivan, stiskajući ili pekući, traje više od 20 minuta i ne popušta poslije sublingvalne aplikacije nitroglicerinskih preparata. Prekordijalni bol često se širi u vrat, u donju čeljust i u lijevu ruku. Atipične simptome ishemije ima 30 % bolesnika, osobito žene, dijabetičari i starije osobe.

Atipični simptomi su: slabost, povraćanje, sinkopa, palpitacije i otežano disanje – dispneja (1, 2).

1.1.6.2. Standardni EKG

Karakteristične promjene na standardnome EKG-u sa 12 odvoda su elevacija ST spojnice u točki J u barem dva susjedna EKG odvoda za više od 0,1 mV, uz denivelacije ST spojnice u recipročnim odvodima. Elevacija ST spojnice za više od 0,1 mV vrijedi za sve odvode, osim za odvode V2 – V3. U tim odvodima karakteristična elevacija ST spojnice mora biti veća od 0,2 mV kod muškaraca ≥ 40 godina i veća od 0,25 mV kod muškarca < 40 godina, a kod žena veća od 0,15 mV (1).

U slučaju STEMI-ja desnoga ventrikula treba snimiti desne prekordijalne odvode (V3R – V4R) jer elevacija ST spojnice u V3R i V4R znači pridruženi infarkt miokarda desnoga ventrikula. Pozornost je potrebna i kod depresije ST spojnice u odvodima V1 – V3 s pozitivnim terminalnim dijelom T-vala jer upućuje na akutni STEMI zadnje stijenke lijevoga ventrikula. (1).

Ekvivalent je elevacije ST spojnice i novonastali blok lijeve grane, za koji su karakteristične promjene na EKG-u: širok QRS kompleks u trajanju > 0,12 s u odvodima I i V4 – V6. U slučajevima bloka lijeve grane kod postavljanja dijagnoze STEMI-ja pomažu nam Sgarbossovi kriteriji, koji su: elevacija ST spojnice za barem 1 mm u odvodima s konkordantnim QRS-om i/ili depresija ST spojnice za barem 1 mm u odvodima V1 – V3 i/ili elevacija ST spojnice za barem 5 mm s diskordantnim QRS-om. Što je više odgovarajućih promjena na EKG-u, veća je vjerojatnost STEMI-ja kod bloka lijeve grane (1,2).

Ekvivalent STEMI-ja znači i elevacija ST spojnice u aVR i V1, uz depresiju ST-a u drugim odvodima, što upućuje na moguću okluziju stabla lijeve koronarne arterije ili višežilnu koronarnu bolest (1, 2).

1.1.6.3. Biokemijski biljezi

Biokemijski biljezi ishemijske nekroze miokarda su kardijalni troponini T/I. Normalne su vrijednosti za troponin I < 0,045 μmol/l i za troponin T < 0,1 μmol/l određene imunom metodom (1, 2).

Kod STEMI-ja povećani su tek poslije 3 – 4 sata od početka ishemijske nekroze, a najviše vrijednosti postižu se nakon 24 – 36 sati (1, 2). Količina troponina tijekom liječenja upućuje na stupanj ishemijske nekroze. Kod bolesnika sa STEMI-jem odluka o početku primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) ne ovisi o vrijednosti troponina I/T (1, 2).

1.1.6.4. Dvodimenzijska ehokardiografija

Dvodimenzijska ehokardiografija može pomoći u dijagnostici STEMI-ja u nejasnim slučajevima, osobito kod bolesnika s pojavom novoga bloka lijeve grane ili kod izoliranoga STEMI-ja posteriorne stijenke LV-a. Ehokardiografske značajke ishemijske nekroze ili ishemije su segmentne smetnje kontraktilnosti srčanoga mišića. Regionalne smetnje kontraktilnosti pojavljuju se već unutar nekoliko minuta nakon koronarne okluzije – to je već u fazi ishemije. Treba imati na umu da regionalne smetnje kontraktilnosti mogu biti prouzročene akutnom ishemijom, starim infarktom – ožiljkom (istanjena debljina srčane stijenke) i smetnjama širenju električnih impulsa kroz srce (1, 2).

1.1.7. Liječenje

Kod bolesnika sa STEMI-jem potreban je što brži početak reperfuzijskoga liječenja, čime se postiže ponovna perfuzija ugroženoga miokarda. Posljednjih više od desetak godina metodom prvoga izbora, ondje gdje je dostupna, pokazao se pPCI (2, 53).

Liječenje bolesnika sa STEMI-jem počinje već pri prvome kontaktu s medicinskim djelatnicima, kada se i prepoznaje situacija. U Sloveniji se pozivom na telefonski broj 112 aktivira hitna služba, koja poslije pregleda bolesnika snimi EKG i dijagnosticira STEMI, daje osnovnu terapiju i prevozi bolesnika u najbliži interventni centar, gdje se što je brže moguće obavlja pPCI.

Bolesnici sa STEMI-jem tijekom prijevoza priključeni su na kontinuirani EKG zaslon – defibrilator. Već na terenu bolesnici dobivaju „MONA” terapiju. „MONA” terapija sastoji se od primjene morfija, acetilsalicilne kiseline (ASA), kisika i nitroglicerina. Preporučena doza ASA-e iznosi 150 – 300 mg per os ili 80 – 150 mg i. v. u slučaju kada per os terapija nije moguća

(nesvijest, povraćanje itd.). Ako je sistolički krvni tlak viši od 90 mm Hg, možemo primijeniti nitroglicerin (gliceril-trinitrat: lingvaleta 0,5 mg, aerosol 1 doza 0,4 mg) sublingvalno. Dozu nitroglicerina možemo u intervalima od po 3 – 5 minuta ponovno aplicirati, ako razina sistoličkoga krvnog tlaka ostaje > 90 – 100 mm Hg. Kod primjene nitroglicerina preporučuje se da bolesnik leži zbog izbjegavanja moguće ortostatske hipotenzije. Preparati nitroglicerina kontraindicirani su kod bolesnika s hipotenzijom (sistolički krvni tlak < 90 mm Hg), alergijom na nitroglicerin, infarktom miokarda donje stijenke, kod sumnje na infarkt miokarda desne klijetke, agine pektoris prouzročene hipertrofičkom opstruktivnom kardiomiopatijom, kod zatajenja srca uz aortnu ili mitralnu stenozu i kod povećanoga intrakranijalnog tlaka. Kod aplikacije nitroglicerina obvezno moramo učestalo mjeriti krvni tlak. Bolesnicima dajemo kisik putem nazalnoga katetera ili obrazne maske, ako je zasićenost periferne kapilarne krvi (SatO2) < 90 %. Morfin sulfat (MO) u početnoj dozi dajemo 2 – 4 mg i. v., dozu 2 – 8 mg i. v. možemo ponoviti nakon 5 – 15 min do željenoga analgetskog učinka ili do sniženja krvnoga tlaka. Da izbjegnemo hipotenziju i depresiju disanja u kliničkoj praksi, dozu MO-a obično titriramo polako, po 2 mg i. v. na 5 – 10 min. Morfij može prouzročiti slabost ili povraćanje, zato bolesniku dodajemo i. v. antiemetik (2, 53).

Kod bolesnika sa STEMI-jem treba što prije primijeniti reperfuzijsko liječenje s ciljem smanjenja veličine nekroze miokarda i time svih komplikacija, uključujući mortalitet. Reperfuzijsko liječenje može biti farmakološko s i. v. fibrinolizom ili pPCI-jem.

Prema europskim preporukama reperfuzijsko liječenje moramo početi što prije. Optimalno je vrijeme za primarni pPCI unutar 2 sata od početka prekordijalnoga bola. Tijekom prva 2 sata STEMI-ja i. v. fibrinoliza alternativna je metoda reperfuzijskoga liječenja bolesnika sa STEMI-jem ako pPCI nije moguće izvesti odmah, tj. ako zbog prijevoz u laboratorij za invazivnu kardiološku dijagnostiku – kateterizaciju traje dulje od 120 minuta. Ako STEMI traje dulje od 2 sata, bolesnici se odmah prevoze u intervencijski centar. Primjena pPCI-ja učinkovita je sve do 12 sati od početka STEMI-ja (2, 53).

Primarni PCI izvodi se poslije koronarografije, koja prikazuje koronarnu anatomiju i omogućuje identifikaciju ciljne lezije na koronarnim arterijama (*culprit lesion*). Najčešće se

poslije balonske angioplastike stavlja stent – metalan (BMS) ili obložen lijekom (DES). Stent se stavlja izravno sa ili bez aspiracije koronarnoga tromba, kako bi se postigao ponovni koronarni protok (2, 53 – 55).

Prema ESC preporukama kod bolesnika sa STEMI-jem pPCI se izvede jedino na ciljnoj okluziji koronarne arterije, koja je prouzročila infarkt srca – IRA. Primarni PCI na ostalim okludiranim ili stenoziranim koronarnim arterijama (suženje > 90 %) kod STEMI-ja preporučuje se kod zatajivanja zatajenja srca težega stupnja, odnosno u slučajevima kardiogenoga šoka (2, 53).

Bolesnici sa STEMI-jem, osim ASA-e, trebaju što prije primiti dodatnu antiagregacijsku terapiju klopidogrelom, prasugrelom ili tikagrelorom. Prema suvremenim preporukama prioritet imaju prasugrel ili tikagrelor, a klopidogrel samo ako nije moguća aplikacija suvremenih antiagregacijskih lijekova. Prasugrel u početku doziramo sa 60 mg, a poslije u 24 sata nastavljamo s 10 mg/dan, tikagrelor u početku doziramo sa 180 mg, slijedi doziranje od 90 mg/12 sati. Početna je doza klopidogrela 300 – 600 mg, slijedi doziranje od 75 mg/dan (2, 53).

Prasugrel i tikagrelor djeluju brže i učinkovitije sprečavaju agregaciju trombocita u usporedbi s klopidogrelom i time učinkovitije sprečavaju ponovnu trombozu u koronarnim arterijama i u stentima žila (2, 53). Prasugrel je kontraindiciran kod bolesnika nakon moždanoga udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), kod starijih od 75 godina i kod bolesnika s tjelesnom težinom ispod 60 kg. Ako se ipak apliciraju, preporučuje se snižena doza prasugrela od 5mg/dan (2, 53).

U kliničkoj studiji PLATO (*PLATlet inhibition and patient Outcomes*) kod bolesnika sa STEMI-jem dokazan je smanjen mortalitet zbog kardiovaskularnih uzroka kod primjene tikagrelora u usporedbi s klopidogrelom. Iako uočljivih razlika u pojavi svih krvarenja nije bilo, prema TIMI kriterijima bilo je više ozbiljnijih krvarenja kod bolesnika liječenih tikagrelorom u usporedbi s onima liječenim klopidogrelom. Moguće su nuspojave tijekom prvoga tjedna liječenja tikagrelorom dispneja i bradikardija (2, 53).

Uz antiagregacijsku terapiju u liječenju bolesnika sa STEMI-jem preporučuje se i primjena antikoagulacijske terapije prije, između ili poslije pPCI-ja. Prije pPCI-ja možemo rabiti standardni heparin, niskomolekularni heparin, enoksaparin ili bivalirudin. Standardni heparin možemo upotrijebiti u jednokratnoj dozi 70 – 100 E/kg tjelesne težine. Ako se planira primjena inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa, onda je preporučena doza standardnoga heparina 50 – 60 E/kg tjelesne težine. Enoksaparin možemo upotrijebiti najprije u dozi od 0,5 mg/kg i. v., nakon čega slijedi s. c. primjena. Bivalirudin se preporučuje u dozi 75 mg/kg tjelesne težine i. v. u bolus, nakon čega slijedi infuzija 1,75 mg/kg/h do 4 sata nakon pPCI-ja. Rutinska primjena antikoagulantne terapije ne preporučuje se nakon pPCI-ja. Među inhibitorima GP IIb/IIIa najviše se rabe epifibatidi (2, 53).

I. v. fibrinolizu možemo primijeniti ako STEMI traje kraće od 2 sata, a istodobno pPCI nije odmah provediv zbog duljega prijevoza bolesnika do intervencijskoga centra – dulje od 120 minuta. Uvjet za i. v. fibrinolizu je odsutnost kontraindikacija. Kod primjene i. v. fibrinolize postoji povećan rizik moždanoga krvarenja, koje je učestalije kod žena, starijih ljudi, kod neregulirane arterijske hipertenzije, kod bolesnika male tjelesne težine, kod nedavne ozljede ili operacije ili preboljene moždane bolesti. Prema europskim preporukama može se aplicirati streptokinaza, alteplaza, reteplaza ili tenekteplaza (2, 53). U Europi najviše u obzir dolazi liječenje alteplazom, koja je fibrin specifična. Alteplazu apliciramo prema shemi: 15 mg i. v. u bolus, slijedi 0,75 mg/kg i. v. u infuziji u 30 minuta, slijedi još 0,5 mg/kg u 60 minuta. Reteplaza se aplicira u dva bolusa po 10 i. j. u razmaku od 30 minuta (2).

Apsolutne kontraindikacije za fibrinolitičnu terapiju su podatci o intrakranijalnome krvarenju, ishemijski moždani udar unutar 6 mjeseci, ozljeda ili neoplazma središnjega živčanog sustava, traumatske ozljede, operacije unutar posljednja 3 tjedna, gastrointestinalno krvarenje, smetnje u zgrušavanju krvi, disekantna aneurizma aorte i nekompresibilna ubodna mjesta na velikim krvnim žilama u posljednja 24 sata. Relativne kontraindikacije su TIA unutar 6 mjeseci, oralna antikoagulantna terapija, trudnoća ili prvi tjedan nakon porođaja, nekontrolirana arterijska hipertenzija, uznapredovala bolest jetre, infektivni endokarditis, aktivan peptički ulkus želudca, dugotrajno kardiopulmonalno oživljavanje (2, 53).

Ako je kod bolesnika sa STEMI-jem od početka bolova prošlo više od 12 sati, a bolesnici su kod prezentacije hemodinamski stabilni i bez bolova, tada je indicirano jedino farmakološko liječenje (2, 53 – 55).

Svi su bolesnici sa STEMI-jem barem prva 24 sata liječeni u intenzivnim ili koronarnim jedinicama zbog potrebe kontinuiranoga neinvazivnog i/ili invazivnog nadzora.

Poslije pPCI-ja preporučuje se uzimanje dvostruke antiagregacijske terapije do 12 mjeseci – uzimanje ASA-e i jednog od inhibitora ADP receptora (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelol). Minimum je dvostruke antiagregacijske terapije 1 mjesec pri korištenju BMS-a i 6 mjeseci pri korištenju DES-a. Svi bolesnici poslije STEMI-ja trebaju doživotnu peroralnu ASA terapiju u dozi od 100 mg/dan (2, 53).

U odsutnosti kontraindikacija kod svih se bolesnika savjetuje terapija blokatorima beta-receptora zbog smanjivanja veličine ishemijske nekroze te ranoga i kasnoga mortaliteta. Početak oralne terapije blokatorima beta-receptora preporučuje se unutar 24 sata od pojave STEMI-ja. I. v. aplikacija dolazi u obzir jedino kod bolesnika s perzistentnom ishemijom, koji su inače hemodinamski stabilni i bez znakova zatajenja lijeve klijetke. Preporučuje se postizanje srčane frekvencije 60 – 80/min uz održavanje sistoličkoga krvnog tlaka iznad 90 mm Hg. Apsolutne kontraindikacije za primjenu beta-blokatora su kardiogeni šok, uznapredovalo zatajenje lijevoga ventrikula (Killip II. – -III.), atrioventrikulski blokovi veći od 1. stupnja, značajna bradikardija, bronhospazmom i bolesnici sa STEMI-jem prouzročenim uzimanjem kokaina. Optimalno trajanje terapije blokatorima beta-receptora nije određeno; preporučuje se uzimanje terapije još najmanje 3 godine nakon STEMI-ja. U slučaju visokoga rizika za mortalitet (bolesnici poslije kardiogenoga šoka, zatajenja srca, s kroničnom bolešću bubrega) preporučuje se i dulji nastavak terapije (2, 53).

Svim bolesnicima nakon STEMI-ja preporučuje se uvođenje terapije statinima. Time se umanjuje rizik kardiovaskularne smrti, pojave nefatalnih ponovnih srčanih infarkta, ishemičkih cerebrovaskularnih događaja i potrebe za revaskularizacijom miokarda. Terapija statinima u sekundarnoj prevenciji kod bolesnika sa STEMI-jem preporučuje se neovisno o koncentraciji kolesterola. Ciljne vrijednosti za LDL kolesterol manje su od 1,8 mmol/l. Među statinima

najučinkovitiji su atorvastatin i rosuvastatin. Preporučena je intenzivna terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan, a rosuvastatina 20 – 40 mg/dan. Bolesnici s povećanim rizikom za nuspojave stariji su ljudi, bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre, već prije poznatim nuspojavama kod primjene statina, istodobno primaju lijekove, koji interferiraju s putovima metabolizma statina. Poznati lijekovi koji podižu razinu statina u plazmi su: ciklosporin, itrakonazol, ketokonazol i makrolidni antibiotici. U tim slučajevima preporučuje se uzimanje manjih doza. Ako bolesnici sa STEMI-jem ne podnose ni najmanje doze statina, u obzir dolazi ezetimib (2, 53).

Liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE-I) ili alternativno blokatorima receptora angiotenzina II (ARB) preporučuje se kod svih bolesnika sa STEMI-jem kod kojih su prisutni klinički znakovi zatajenja srca ili je dokazana sistolička disfunkcija LV-a ehokardiografski sa smanjenjem EFLV-a < 40 %. Blokada RAS-a putem ACE-I-ja ili ARB-a mogla bi biti utemeljena i kod svih bolesnika s AIM-om jer je ponovna analiza studija HOPE i EUROPA dokazala da kod bolesnika s visokim kardiovaskularnom rizikom kao što je generalizirana ateroskleroza učinkovito snizuje rizik za zatajenje srce i ponovnu koronarnu trombozu i time reinfarkt. U ranome razdoblju nakon STEMI-ja primjena ACE-I-ja/ARB-a signifikantno snižava mortalitet, ali dugoročna blokada RAS-a kod asimptomatskih bolesnika bez dijabetesa nije utemeljena prema uvaženim preporukama za liječenje (2, 53).

Tijekom terapije treba pozorno pratiti nuspojave, bubrežnu funkciju i izbjegavati hipotenziju (2, 53). Liječenje ACE-I-jem ili ARB-om kod bolesnika sa STEMI-jem utječe na proces remodelacije i time sprečava pojavu zatajenja srca, koje je glavni uzrok ranoga i kasnoga mortaliteta bolesnika sa STEMI-jem. Primjena ACE-I-ja/ARB-a najčešće počne 16 – 24 sata poslije reperfuzijskoga liječenja. Prema nekim studijama kontinuirano liječenje već nakon mjesec dana poboljšava sistoličku funkciju LV-a i poboljšava preživljavanje. Učinak spomenute terapije najkorisniji je kod primjene u ranome razdoblju poslije STEMI-ja. U studiji OPTIMAAL pokazao se nesignifikantan trend nižega mortaliteta kod bolesnika liječenih kaptoprilom u usporedbi s bolesnicima liječenim losartanom. Studija VALIANT, u kojoj su uspoređivali učinak liječenja kaptoprilom u odnosu na valsartan, nije potvrdila signifikantne

razlike u mortalitetu, ali je bilo manje nuspojava kod bolesnika liječenih ARB-om. Prema preporukama, ARB prihvatljiva je alternativa liječenju ACE-I-jem u slučajevima intolerancije za ACE-I (2,53).

Terapija antagonistima aldosterona (AA) preporučuje se kod bolesnika sa STEMI-jem u slučajevima zatajenja srca i sistoličke disfunkcije s EFLV-a < 40 %. Kod uvođenja antagonista aldosterona vrijednost kreatinina treba biti ispod 221 μmol/l kod muškaraca i ispod 177 μmol/l kod žena, uz vrijednost serumskoga kalija ispod 5 mmol/l (2, 53).

1.1.8. Komplikacije STEMI-ja

Najčešće su komplikacije tijekom liječenja STEMI-ja aritmije, zatajenje srca i krvarenja.

Kod bolesnika sa STEMI-jem tijekom prvih nekoliko dana može doći do pojave zatajenja srca različitoga stupnja, sve do razvoja kardiogenoga šoka. Zatajenje srca rezultat je sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije LV-a prouzročene nekrozom i ishemijom miokarda. Uzrok mogu biti i rjeđe mehaničke komplikacije (mitralna insuficijencija zbog rupture/ishemije papilarnih mišića, ruptura interventrikularnoga septuma, ruptura slobodne stijenke lijevoga ventrikula), koje mogu dovesti do teškog zatajenja srca (53, 55, 56). Zatajenje srca može biti prouzročeno i aritmijama, a aritmije mogu biti posljedica teškoga zatajenja srca (56). Visoka razina isplavljenoga troponina I/T pokazuje veći obujam nekroze miokarda i time povećan rizik pojave zatajenja srca (2, 53). Kod velike nekroze miokarda, osobito kod kardiogenoga šoka, dolazi do aktivacije sistemske upale (engl. *Systemic inflammatory reponse syndrome*, SIRS). Upalni citokini prouzročuju vazodilataciju i pojačavaju ekspresiju inducibilne sintetaze dušikova oksida (iNOS). Povećana razina NO-a dodatno doprinosi vazodilataciji. Vazodilatacija prouzročuje smanjivanje sistemske vaskularne rezistencije (SVR) i smanjenje srednjega arterijskog krvnog tlaka. To nadalje prouzročuje hipoperfuziju koronarnih arterija, što pogoršava ishemiju miokarda i funkciju LV-a. U prvih 24 do 72 sata kod najtežih oblika STEMI-ja može doći do dramatičnoga porasta citokina. IL-6 i nekrozantni faktor-α (TNF-α) imaju kardiodepresivan učinak, a TNF-α prouzročuje i endotelijsku disfunkciju s posljedično smanjenom perfuzijom koronarnih arterija (57, 58).

Prema kliničkim studijama, 30 – 45 % bolesnika nakon STEMI-ja razvije kliničke znakove zatajenja srca ili disfunkciju lijevoga ventrikula s ehokardiografijom ocijenjenom EFLV < 40 %. Do pojave kliničkih znakova ili disfunkcije LV-a najčešće dolazi 2 do 3 dana nakon nastanka STEMI-ja (2, 53).

Težinu srčane insuficijencije u akutnoj fazi STEMI-ja unutar 48 – 72 sata odlično možemo odrediti s pomoću kliničke klasifikacije prema Killip-Kimballu (tablica 1).

Tablica 1. Određivanje kategorije zatajenja srca prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji

Kategorija	Kliničke značajke
Kategorija I.	Normalan auskultatorni nalaz pluća
Kategorija II.	Kasni inspiratorni hropci čujni do ½ pluća, prisutan treći srčani ton
Kategorija III.	Edem pluća s kasnim inspiratornim hropcima nad cijelim plućima
Kategorija IV.	Kardiogeni šok

Funkciju LV-a i pojavu komplikacija ocjenjujemo dvodimenzijskom transtorakalnom ehokardiografijom, koju u dvojbenim nalazima možemo nadopuniti transezofagealnom ehokardiografijom.

Prema registru The global registry of acute coronary events (GRACE), incidencija akutnoga zatajenja srca, određenog kao kategorija II. i III. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji smanjila se za 10 % i kardiogenoga šoka na 4,7 %. Pojava akutnoga zatajenja srca kod bolesnika sa STEMI-jem praćena je 4 puta većim mortalitetom (16 – 25 %). Mortalitet je tim veći, što je veća kategorija po Killip-Kimballovoj klasifikaciji (9,9 % u kategoriji I.; 20,4 % u kategoriji III.; 40 – 60 % u kardiogenemu šoku).

Rezultati našega istraživanja pokazuju smanjenje učestalosti zatajenja srca tijekom intrahospitalnoga liječenja bolesnika sa STEMI-jem. Posljednjih godina oko 25 % naših bolesnika sa STEMI-jem razvije akutno zatajenje srca kategorija II. – IV. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji (59).

Zatajenje srca kategorije II. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji liječimo ACE-I-jem/ARB-om, diureticima i vrlo oprezno malim dozama blokatora beta-receptora, pri čemu prednost dajemo karvedilolu (2, 53).

Zatajenje srca kategorije III. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji (edem pluća) liječimo diureticima, ACE-I-jem/ARB-om, antagonistima aldosterona i inotropnim lijekovima. U slučaju hipoksičkoga respiratornog zatajenja možemo rabiti neinvazivnu/invazivnu mehaničku ventilaciju (2, 53).

Kardiogeni šok značajni je uzrok smrti bolesnika sa STEMI-jem i razvije se kod 6 – 10 % bolesnika sa STEMI-jem. U studiji *SHOCK trial* (*SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK*) 50 % bolesnika razvilo je kardiogeni šok tijekom prvih 6 sati, a 75 % u prva 24 sata. Kod svih bolesnika bila je prisutna hipotenzija, tahikardija, oligurija, edem pluća i promijenjena svijest. Hemodinamski kriteriji za kardiogeni šok su: srčani indeks ispod 2,2 l/min/m2, povećan plućni kapilarni tlak > 18 mmHg i satna diureza ispod 20 ml/h. Kardiogeni šok prisutan je i kad su za održavanje sistoličkoga krvnog tlaka iznad 90 mm Hg potrebna inotropna/vazopresorna sredstva i intraaortna balonska pumpa (IABP). Bolesnike u kardiogenome šoku liječimo vazopresorima, inotropima, mehaničkom podrškom i urgentnom revaskularizacijom s pPCI-jem ili kirurškom revaskularizacijom. Bolesnici sa STEMI-jem u kardiogenome šoku prema studiji *Shock II* prežive jednako bez obzira na primjenu/neprimjenu IABP-a. U subakutnoj fazi, u prvome tjednu nakon nastanka STEMI-ja može se pojaviti mitralna regurgitacija prouzročena disfunkcijom papilarnih mišića, rupturom hordi papilarnih mišića ili dilatacijom lijevoga ventrikula. Često se prezentira pojavom novonastaloga srčanog šuma, edemom pluća i razvojem kardiogenoga šoka. Komplikaciju potvrđujemo dvodimenzijskom transtorakalnom ehokardiografijom, a terapiju izbora predstavlja hitan operacijski zahvat. U slučaju hipoksičnoga respiratornog zatajenja možemo primijeniti neinvazivnu/invazivnu mehaničku ventilaciju (2, 53, 55, 56).

Značajna komplikacija kod bolesnika sa STEMI-jem akutno je zatajenje bubrega, koje predstavlja nepovoljan prognostički čimbenik ishoda bolesti. Akutno zatajenje bubrega tijekom STEMI-ja prouzročeno je kombinacijom disfunkcije lijevoga ventrikula s posljedičnom

hipoperfuzijom bubrega, uporabom kontrastnih sredstava primjenom pPCI-ja, nefrotoksičkih lijekova (niskomolekularni heparini) itd. Pojava akutnoga zatajenja bubrega aktivno produbljuje zatajenje srca retencijom volumena i elektrolita, aktivacijom upale, oksidativnim stresom itd. (2, 56).

U prvim satima STEMI-ja česte su srčane aritmije i smetnje provođenja električnih impulsa kroz srce. Najčešća je pojava ventrikulskih aritmija u prvih 48 sati nakon akutnoga srčanog infarkta, osobito STEMI-ja. U eri prije reperfuzijskoga liječenja incidencija letalnih ventrikulskih aritmija bila je izrazito česta – do 39 % (60, 61). U GUSTO-1 kliničkoj studiji bolesnika sa STEMI-jem, liječenih fibrinolitičkom terapijom, ukupna incidencija ventrikulske fibrilacije (VF) ili tahikardije (VT) bila je 10,2 % (3,5 % VT; 4,1 % VF; 2,7 % oboje VT i VF) (62 – 64). Najčešća je pojava ventrikulskih aritmija (19 %), nepostojana ventrikulska tahikardija pojavljuje se u 13 %, postojana ventrikulska tahikardija u 3 % i ventrikulska fibrilacija u 3 % slučajeva (2).

Incidencija fibrilacije atrija pojavljuje se u 28 %, atrioventikularni blokovi višega stupnja u 10 %, sinusna bradikardija u 7 % i sinusni arest u 5 % slučajeva (2).

Krvarenja kod bolesnika sa STEMI-jem mogu nastati zbog liječenja antiagregacijskim, antikoagulantnim, fibrinolitičkim lijekovima i punkcijom krvnih žila. Krvarenja možemo odrediti s pomoću TIMI kriterija. Prema TIMI kriterijima velika su krvarenja u središnji živčani sustav, krvarenja s padom hemoglobina većim od 50g/l, krvarenja s potrebom za transfuzijom barem od 2 jedinice koncentriranih eritrocita i krvarenja sa smrtnim ishodom. Manja krvarenja određena su kao krvarenja s padom hemoglobina 30 – 50g/l. Minimalna krvarenja ne ispunjavaju spomenute kriterije. Velika krvarenja liječimo derivatima krvi i lokalnim hemostatskim postupcima ako su oni izvodivi (2, 53, 56).

Kod bolesnika sa STEMI-jem liječenih pPCI-jem unutar 24 sata može se pojaviti tromboza unutar stenta. Objavljivana incidencija tromboze stenta razlikuje se između registara i kliničkih studija (isključenje visokorizičnih bolesnika). Incidencija tromboze stenta prema nizozemskome registru (*Dutch stent thrombosis registry*) tijekom 31 mjeseca praćenja iznosila je 2,1 %, od toga je bilo akutnih (unutar 24 sata) 32 %, subakutnih (unutar 30 dana)

41 % i kasnih (nakon 30 dana) 27 % svih slučajeva tromboza (65). Pojava reinfarkta najčešće se prezentira ponovnom stenokardijom, elevacijom ST spojnice i pojavom/pogoršanjem zatajenja srca. Terapija je izbora ponovni PCI i razrješenje okluzije (66, 67).

Tromb u LV-u nastaje u prvim danima nakon srčanoga infarkta, osobito poslije opsežnijih STEMI-ja prednje stijenke i kod bolesnika sa sniženim EFLV-om < 40 %. Obično nastane u području razvoja aneurizmatskoga proširenja, akinezije ili diskinezije. Tromb pogoršava funkciju LV-a i predstavlja mogući izvor embolizacije središnjega živčanog sustava. Kod bolesnika sa srčanim infarktom liječenih reperfuzijskom terapijom pojavljuje se u 4 – 5 %. Dijagnostička je metoda izbora transtorakalna ehokardiografija, po potrebi s kontrastom, koju u nejasnim slučajevima možemo nadopuniti kardiovaskularnom magnetskom rezonancijom. Bolesnike s dokazanim trombom treba liječiti dopunskom antikoagulantnom terapijom barem 3 – 4 mjeseca nakon infarkta miokarda. Kod bolesnika sa STEMI-jem nakon PCI-ja i stavljenim koronarnim stentovima preporučuje se kombinacija varfarina, klopidogrela (75 mg/dan) i aspirina (75 – 100 mg/dan) u trajanju od 3 do 4 mjeseca. Poslije ukinuća varfarina preporučuje se terapija klopidogrelom i aspirinom u trajanju od jedne godine (2, 53).

1.2. Renin-angiotenzinski sustav (RAS)

RAS igra glavnu ulogu u regulaciji bubrežne i kardiovaskularne funkcije (volumena tjelesnih tekućina, krvnoga tlaka, ravnoteže elektrolita itd.). Aktivacijom RAS-a iz prekursora angiotenzinogena (Ang) pod utjecajem enzima renina (luče ga stanice glomerula) nastaje fragment angiotenzinogena (1-10) nazvan angiotenzin I (Ang I). Djelovanjem angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) iz Ang I klasičnim putom nastaje fragment Ang I (1-8) nazvan Ang II (68).

Osim ovoga klasičnog puta Ang II nastaje i preko ACE neovisnoga puta djelovanjem različitih enzima nazvanih serinske proteaze (kimaze), koje iz molekule Ang I stvaraju Ang II. U ljudskome srcu ovim alternativnim putom nastaje više od 75 % cjelokupnoga Ang II (slika 2) (69).

Biološki aktivni peptidi RAS-a pokazuju svoje učinke vezanjem i stimulacijom specifičnih receptora angiotenzina na površini stanica. Ang II najvažniji je bioaktivni peptid RAS-a koji većinu fizioloških i patofizioloških učinaka pokazuje vezanjem na AT-1R. Stimulacijom AT-1R-a Ang II prouzročuje izravnu vazokonstrikciju, centralnim djelovanjem prouzročuje stimulaciju simpatičkoga živčanog sustava i centra za žeđ, stimulira sekreciju vazopresina iz neurohipofize, pojačava lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde, prouzročuje proliferaciju i hipertrofiju stanica miokarda, prouzročuje fibrozu, pojačava oksidativni stres, prouzročuje upalu i pojačava ekspresiju/sintezu PAI-1, što je osobito važno u procesu remodelacije srčanoga mišića i sklonosti trombozi (31, 49, 51, 68).

Pretjerana aktivnost RAS-a posredstvom Ang II prouzročuje stvaranje slobodnih radikala kisika, prouzročuje upalu žila, disfunkciju endotela i remodelaciju tkiva. Sva ova zbivanja srž su pojave i razvoja aterosklerotske bolesti žila i remodelacije nakon infarkta miokarda, uz poznate tradicionalne rizične čimbenike za pojavu kardiovaskularne bolesti. Vezanjem Ang II putem AT-2R-a dolazi do povoljnih učinaka na srce i krvne žile. Djelovanjem Ang II na AT-2R nastaje vazodilatacija i povećano stvaranje dušikova oksida, usto se aktivacijom receptora pokazuju antiproliferativni, antiremodelacijski, antifibrotički, antitrombotički i antiaritmični učinci (slika 1) (68, 70, 71).

Godine 2000. otkriven je angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) (68, 72). Djelovanjem ACE2 na Ang I nastaje fragment Ang I (angiotenzin 1-7). Angiotenzin (1-7) vezanjem na MAS receptor protektivno djeluje na endotelijsku funkciju: prouzročuje vazodilataciju, djeluje antifibrotički, antiremodelacijski i antitrombotički. Iz Ang II djelovanjem enzima aminopeptidaze tipa A nastaje fragment Ang II (angiotenzin 2-6) nazvan Ang III, koji ima uravnoteženu biološku aktivnost djelovanjem na AT-1R i AT-2R. Endopeptidaza tipa M razgrađuje Ang III na fragmente Ang III (angiotenzin 3-6), nazvan Ang IV. Smatra se da Ang IV vezanjem na receptor angiotenzina tipa IV (AT-IVR) aktivira nuklearni faktor kappa B i time prouzročuje ekspresiju i sintezu proinflamatornih citokina. Nespecifične endopeptidaze razgrađuju Ang IV na biološki neaktivne fragmente (slika 1) (68, 72).

Stvaranje angiotenzinskih peptida nije ograničeno samo na krvotok, nego se odvija i u ostalim tkivima. Nedavno je otkriven i 2002. godine kloniran renin/prorenin receptor (proRR). Stimulacija proRR-a vezanjem renina pojačava stvaranje angiotenzina II i usto, neovisno o Ang II, djeluje profibrotički (68, 73).

Povećana aktivnost RAS-a pronađena je u brojnim kardiovaskularnim bolestima (hipertenzija, ateroskleroza, hipertrofija lijeve klijetke), upliće se u patofiziologiju i patogenezu nekih akutnih kardiovaskularnih zbivanja (infarkt miokarda, moždani udar, srčana insuficijencija) te prouzročuje ili pogoršava postojeću bubrežnu bolest (68, 74).

Zbog uplitanja RAS-a u patogenezu i progresiju ateroskleroze, sintetizirani su i testirani brojni lijekovi, koji inhibiraju RAS na različitim razinama. Inhibicijom RAS-a u kliničkoj praksi s pomoću različitih lijekova kao što su ACE-I ili ARB možemo spriječiti, odnosno usporiti pojavu i razvoj ateroskleroze i njezinih komplikacija. ACE-I smanjuje stvaranje Ang II, ARB antagonizira djelovanje Ang II blokadom AT-1R-a, antagonisti aldosterona smanjuju djelovanje aldosterona. ACE-I smanjuje stvaranje Ang II, a ARB antagonizira djelovanje Ang II putem AT-1R-a (73). Zbog smanjenja patoloških učinaka prouzročenim Ang II dokazano su djelotvorni u liječenju i sprečavanju kardiovaskularnih bolesti i njihovih komplikacija (73, 74). U mehanizmu njihova djelovanja postoje neke zajedničke značajke, ali se svojim djelovanjem donekle i razlikuju. ARB i ACE-I povećavaju raspoloživost angiotenzina I i posljedično stvaranje angiotenzina (1-7). Vjeruje se da je njihovo antihipertenzivno djelovanje barem djelomično posljedica pojačanoga stvaranja angiotenzina (1-7) (73, 74).

ARB za razliku od ACE-I-ja ne utječe izravno na kalikrein-bradikininski sustav i stvaranje bradikinina. Zbog tih razlika ARB ima manje izražene nuspojave (angioedem, suhi kašalj), ali i nedostatak zbog povoljnih učinaka bradikinina na endotelijsku funkciju prouzročenu otpuštanjem dušikova oksida. Više od 75 % Ang II u ljudskome srčanom mišiću nastaje ACE neovisnim putom (69). Zbog te činjenice ARB potpunije blokira RAS u srčanome mišiću u odnosu na ACE-I. ARB osim toga blokadom AT-1R-a favorizira vezanje Ang II na AT-2R, kojim se na kardiovaskularni sustav (68, 72, 73) prosljeđuju korisni učinci. Velike kliničke

studije korištenja ARB-a/ACE-I-ja kod bolesnika sa STEMI-jem dosad nisu pokazale inferiornost ili superiornost u pogledu kardiovaskularnih zbivanja (74).

Blokadu RAS-a moguće je postići i blokatorima beta-adrenergičnih receptora, koji smanjuju sekreciju renina u bubrezima. Zbog visoke specifičnosti renina za supstrat (angiotenzinogen) i početnoga stupnja u kaskadi RAS-a, renin predstavlja potencijalnu atraktivnu razinu za blokadu sustava (73, 74).

Razvijena je i novija skupina lijekova nazvanih direktni inhibitori renina, čiji je predstavnik aliskiren. Indiciran je u liječenju esencijalne arterijske hipertenzije. Mada je barem teoretski aliskiren trebao imati prednost u odnosu na ARB/ACE-I, nije se pokazao klinički djelotvornijim (povećana incidencija nefatalnih moždanih udara, hiperkaliemija, bubrežne komplikacije, hipotenzija kod bolesnika s bubrežnom i šećernom bolešću). Kod bolesnika s dijabetesom i uznapredovalom renalnom insuficijencijom (GFR < 60 ml/min) liječenje bolesnika kombinacijom aliskirena i ARB-om/ACE-I-jem kontraindicirano je (73 – 75).

1.3. Natriuretski peptidi (NP)

Natriuretski peptidi (NP) prirodni su antagonisti RAS-a. Osim RAS-a, inhibiraju sekreciju endotelina i koče sustavnu i bubrežnu simpatičku aktivnost. A-tip natriuretskoga (ANP) i B-tip natriuretskoga peptida (BNP) imaju diuretske, natriuretske i hipotenzivne učinke (vazodilatacija). BNP štiti srčani mišić od patološke fibroze tijekom procesa remodelacije LV-a (70, 76). Skupina natriuretskih peptida sastoji se od četiriju molekula kojima je zajednički obruč od 17 aminokiselina zatvoren disulfidnom vezom između dvaju cisteinskih ostataka, a imaju strukturno bitan homologitet u aminokiselinskoj sekvenciji (76). Pretpostavka da srčani mišić ima endokrinu funkciju datira iz 1956. godine. Tada su dvije neovisne skupine znanstvenika Kisch i Henry i Pearce putem eksperimenata istodobno pretpostavile postojanje endokrine srčane funkcije (76). Godine 1981. Adolfo J. de Bold, koji se smatra ocem NP-a, dokazao je da atriji srčanoga mišića sadržava i luči supstanciju sa svojstvima hormona, koja stimulira diurezu i natrijurezu (77). Dosad su otkriveni mnogobrojni NP-ovi (76):

A-tip natriuretski peptid (ANP)

ANP stvara se primarno u atriju srca, a glavni je stimulus sekrecije povećana tenzija u stijenki atrija. Endotelin, vazopresin, angiotenzin II i kateholamini direktno stimuliraju sekreciju ANP. U granulama atrijskih stanica pohranjen je kao biološki neaktivna molekula pro-ANP (sastoji se od 128 aminokiselina). Enzim atriopeptidaza dijeli biološki neaktivnu molekulu pro-ANP-a (sastoji se od 108 aminokiselina) na biološki neaktivan fragment pro-ANP-a (sastoji se od ostatka aminokiselina 1 – 98) nazvan NT-proANP i biološki aktivan fragment pro-ANP-a (sastoji se od preostalih aminokiselina 99 – 126) nazvan ANP (76).

B-tip natriuretski peptid (BNP)

BNP prvi je put pronađen u mozgu. Ponajprije se stvara u srčanom ventrikulu, a glavni je stimulus sekrecije povećana napetost u stijenki ventrikula. Sinteza i sekrecija BNP-a uglavnom se provodi na razini genske ekspresije. Serinska proteaza dijeli biološki neaktivnu molekulu pro-BNP-a (sastoji se od 108 aminokiselina) na biološki neaktivan fragment pro-BNP-a (sastoji se od preostatka aminokiselina 1 – 76) nazvan NT-proBNP i biološki aktivan fragment pro-BNP-a (sastoji se od preostatka aminokiselina 77 – 108) nazvan BNP (76).

NT-proBNP i BNP u serumu nalaze se u ekvimolarnoj količini, pa se u dijagnostičke svrhe može određivati razina jednoga ili drugoga. Zbog duljega vremena poluraspada NT-proBNP-a (1 – 2 sata) u odnosu na vrijeme poluraspada BNP-a (1/2 – 1 sat), mnogi testovi primjenjuju određivanje razine NT-proBNP-a u serumu. Kod zdravih je ljudi koncentracija serumskoga BNP-a i NT-proBNP-a slična te iznosi oko 10 pmol/l. Kod bolesnika s disfunkcijom LV-a razina NT-proBNP-a u serumu povećana je više od razine BNP-a, zato ne postoji jednostavan čimbenik pretvorbe razine BNP-a u razinu NT-proBNP-a (78, 79). Napravljene su brojne studije s ciljem određivanja optimalne *cut-off* vrijednosti (prag) NP-a koja s prihvatljivom vjerojatnošću isključuje zatajenje srca. Smatra se da je ovaj prag za bolesnike s pojavom akutne simptomatike 300 pg/ml za NT-proBNP i 100 pg/ml za BNP (78, 79).

Kod bolesnika bez akutne simptomatike optimalan prag je niži te iznosi 125pg/ml za NT-proBNP i 35 pg/ml za BNP (78, 79). NT-proBNP i BNP imaju prognostičku vrijednost kod

bolesnika sa STEMI-jem. Povećana razina NT-proBNP-a i BNP-a udružena je s povećanim mortalitetom kod bolesnika sa STEMI-jem, neovisno o kliničkim znakovima insuficijencije LV-a ili EFLV-a. Povećana razina NT-proBNP-a i BNP-a upućuje i na stupanj aktivacije RAS-a, zato možemo učinak primijenjenih lijekova koji antagonizuju RAS pratiti razinom NT-proBNP-a ili BNP-a u serumu. Određivanjem razine NT-proBNP-a u serumu možemo voditi i pratiti djelotvornost primijenjene terapije (80 – 84).

C-tip natriuretski peptid (CNP)

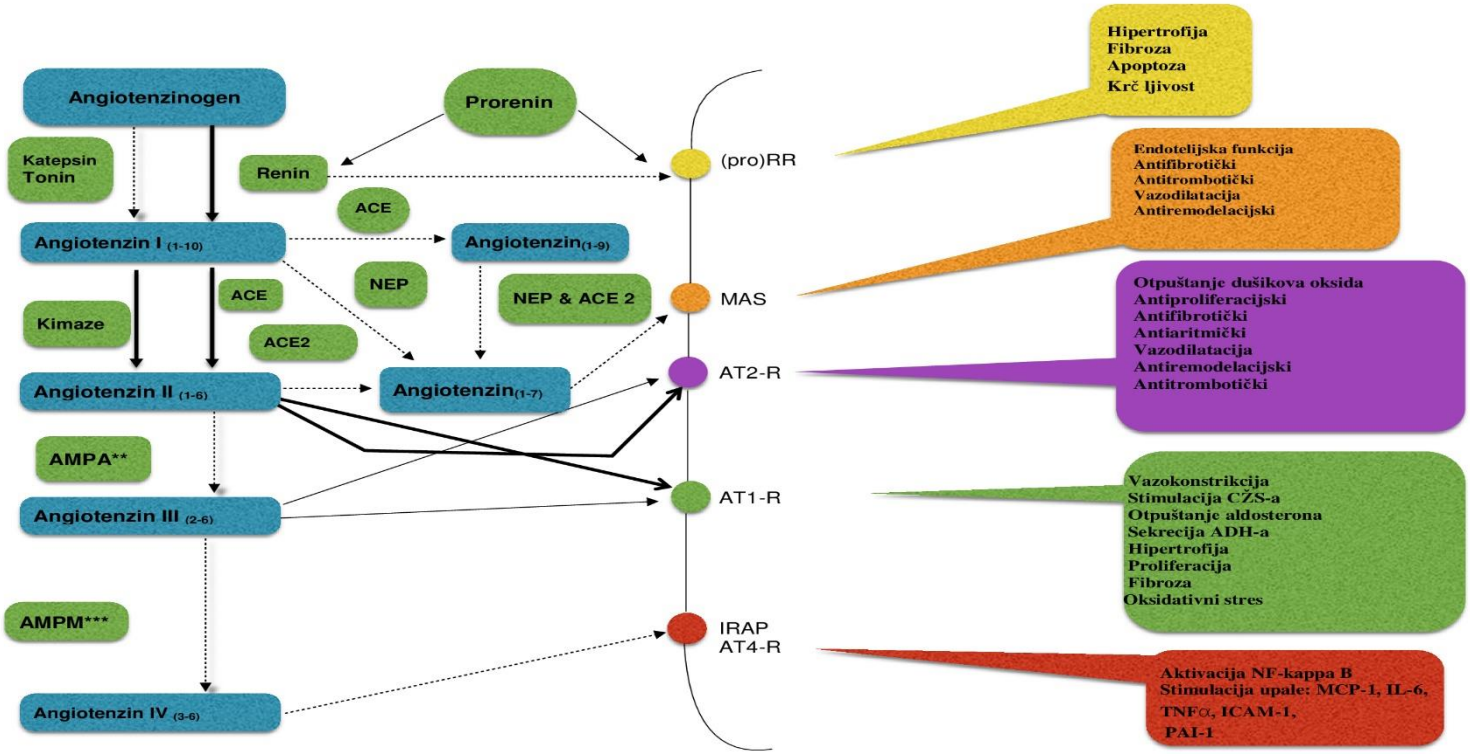
Enzimi peptidaze koje luče stanice endotela i glatkih mišića žilne stijenke dijele molekulu pro-CNP-a na dva fragmenta: CNP s 22 aminokiselinska preostatka (CNP-22) i CNP s 53 aminokiselinskih preostataka (CNP-53). CNP-22 prevladava u mozgu, hipofizi, bubrezima i vaskularnome endotelu. Koncentracija CNP-a u plazmi vrlo je niska. CNP ponajprije djeluje kao parakrini čimbenik s vazodilatacijskim i antiproliferativnim učinkom u vaskularnome tkivu. Za razliku od BNP-a i ANP-a, koncentracija CNP-a u plazmi pri zatajenju srca nije povećana (76).

D-tip natriuretski peptid (DNP)

Posljednji je otkriven i izoliran DNP. Pokazuje veliku strukturnu srodnost s otrovom zelene mambe. Njegova se funkcija i značenje kod ljudi još istražuje (76).

NP svoje učinke izražava putem natriuretskih peptidnih receptora (NPR). Identificirane su tri vrste natriuretskih receptora NPR-A, NPR-B i NPR-C. NPR-A i NPR-B imaju gvanilat ciklaznu aktivnost i odgovorni su za većinu učinaka NP-a. Više od 95 % tih receptora nalazi se u bubrezima i vaskularnome tkivu. Nazivamo ih klirens receptorima jer se vezanjem NP-a na receptore NP-a uklanjaju iz krvotoka i razgrađuju (76).

Slika 1. Renin-angiotenzinski sustav (RAS)



Legenda: AMPA** – aminopeptidaze tipa A; AMPM*** – aminopeptidaze tipa M; ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim; ACE2 – angiotenzin-konvertirajući enzim tipa 2; NEP – neutralne endopeptidaze; AT1R – receptor angiotenzina II tipa 1; AT2R – receptor angiotenzina II tipa 2; AT4R – receptor angiotensina IV; MAS – MAS receptor; IRAP – inzulinom regulirana aminopeptidaza; (pro)RR – reninski receptor

Drugi su putovi razgradnje NP-a neutralne endopeptidaze, koje se u velikoj koncentraciji nalaze u plućima i bubrezima. Biološki poluživot za ANP je 3 min, za BNP 60 min, a za N-terminal-proBNP 1 – 2 sata. NP je prirodni antagonist renin-angiotenzin-aldosteron sustava na periferiji, kao i u središnjemu živčanom sustavu. NP svojim djelovanjem štiti organizam od mineralnoga i volumenskoga preopterećenja (76, 79 – 84).

Usto, NP posjeduje antimitogenu aktivnost u različitim tkivima, posebice u kardiovaskularnome sustavu. U bubrezima NP prouzročuje natrijurezu i diurezu. Zbog vazodilatacije povećan je protok krvi kroz bubrege i time glomerularna filtracija. NP inhibira djelovanje vazopresina, djeluje izravno na tubularni transport vode, umanjujući resorpciju natrija, smanjuju sekreciju aldosterona, a u središnjemu živčanom sustavu snizuju simpatičku aktivnost (76, 79, 80).

Razina BNP-a u serumu je i neovisan prognostički biljeg edotelijske funkcije kod ljudi, čak prije pojave manifestne kardiovaskularne bolesti (81). Rano, već tijekom nekoliko sati nakon akutnoga infarkta miokarda, dolazi do paralelnoga porasta razine BNP-a i mRNA-a za BNP u serumu, što upućuje na brzu ekspresiju gena za BNP, nakon čega slijedi pojačana sinteza i sekrecija BNP-a. Povećana razina BNP-a kod akutnoga infarkta miokarda nije prouzročena oslobađanjem BNP-a iz nekrotičkih kardiomiocita, nego je odraz povećane sinteze. Kod bolesnika poslije akutnoga infarkta miokarda do povećane sinteze BNP dolazi u još vijabilnim kardiomiocitima infarciranoga područja, a osobito u intaktnim kardiomiocitima neinfarciranih područja miokarda zbog volumenskoga preopterećenja i povećane napetosti u stijenki ventrikula (82 – 84).

Smatra se da i sama ishemija miokarda prouzročuje otpuštanje i povećanu ekspresiju BNP-a čak i bez povećane napetosti u stijenki LV-a (83). Već prolazna ishemija miokarda prouzročuje brzi porast razine BNP-a iz zaliha pohranjenih u citoplazmi srčanih miocita, nakon čega slijedi sekrecija *de novo* sintetiziranoga BNP-a (82).

Razina BNP-a proporcionalna je sa stupnjem disfunkcije (dijastoličke i sistoličke) LV-a, odnosno veličinom ishemijske nekroze (84). Tijekom prva 24 sata nakon akutnoga infarkta miokarda dolazi do brzoga porasta razine BNP-a, s postupnim opadanjem razine kod

bolesnika koji se primjenom terapije oporavljaju. Sekundarni porast BNP-a nakon 3 – 5 dana primjećujemo kod velikih infarkta miokarda, posebice prednje stijenke LV-a (85). Povećana razina BNP-a kod bolesnika u prvih 7 dana nakon STEMI-ja predviđa pojavu disfunkcije LV-a, zatajenje srca i/ili kardijalnu smrt (86, 87).

BNP/NT-proBNP imaju veliko značenje u dijagnostici, prognozi i terapiji kardiovaskularnih bolesti. BNP/NT-proBNP poslije STEMI-ja upućuju na povećan stupanj rizika za rani i kasni mortalitet te pojavu zatajenja srca. Studije nisu dokazale vezu između povećane razine BNP-a i ponovnoga akutnog koronarnog događaja (87, 88). Povećana razina BNP-a kod bolesnika sa STEMI-jem ima prognostičko značenje za razvoj srčanoga zatajenja i kardiovaskularne smrti i kod bolesnika s održanim EFLV-om i kod bolesnika bez prisustva kliničkih znakova zatajenja srca (88 – 90).

Povećana razina BNP-a kod bolesnika sa STEMI-jem može upućivati na neučinkovito reperfuzijsko liječenje i time visok rizik ranoga mortaliteta (89). Povećanje razine BNP-a nakon 30 dana od početka STEMI-ja upućuje na lošu prognozu (90). Povećana razina BNP-a 3 – 4 tjedna nakon STEMI-ja neovisan je prognostički pokazatelj srčane smrti kod tih bolesnika, osobito kod bolesnika s BNP-om > 180 pg/ml (91). Povećana razina BNP-a kod prijma bolesnika sa STEMI-jem neovisan je prediktor razvoja dilatacije LV-a (92). Trajno povećanje razine BNP-a upućuje na proces remodelacije LV-a (93). Liječenje zatajenja srca vođeno razinom BNP-a u serumu poboljšava prognozu bolesnika (94).

1.4. Endogeni fibrinolitički sustav

Endogena fibrinoliza obrambeni je mehanizam protiv trajne arterijske trombotičke okluzije. Arterijska trombogeneza dinamičan je, progresivan i aktivan proces. Normalni fibrinolitički sustav sprečava stvaranje trombotičke okluzije ili razgrađuje već prisutnu trombotičku okluziju prije pojave trajnoga oštećenja tkiva (95).

U procesu endogene fibrinolize trombin pretvara inaktivan proenzim plazminogen u aktivan plazmin. Plazmin u prisustvu aktivatora plazminogena razgrađuje fibrin u topljive produkte razgradnje. Fibrinolitički sustav može biti inhibiran djelovanjem antagonista plazmina (alfa 2-

antiplazmin) ili specifičnim inhibitorima aktivatora plazminogena (95, 96, 97). Među specifičnim inhibitorima aktivatora plazminogena dosad su dobro poznati inhibitor aktivatora plazminogena tip 1 (PAI-1), fibrinolitički inhibitor aktivacije trombina (TAFI) i plazmatski lipoprotein (a) (Lp(a)) (95).

Rastvaranje krvnoga ugruška u fiziološkim uvjetima rezultat je aktivacije endogene fibrinolize putem tkivnoga aktivatora plazmina (t-PA) otpuštenog iz vaskularnoga endotela. Fibrinolitička aktivnost t-PA-a regulirana je specifičnim inhibitorima, među kojima je fiziološki najvažniji PAI-1. Osim vaskularnoga endotela, visoku koncentraciju PAI-1 nalazimo u trombocitima i krvnome ugrušku (95 – 98).

Vezanjem Ang II na AT-1R na endotelijskim stanicama pojačava se oslobađanje PAI-1, koji se brzo veže s t-PA-om, tvoreći inaktivan kompleks t-PA/PAI-1. Testovi određivanja t-PA antigena mjere slobodnu frakciju t-PA-a, kao i t-PA u kompleksu s t-PA-om/PAI-1 (96).

Povećana razina t-PA antigena u plazmi zbog toga znači inhibiciju endogene fibrinolize (99). Povećana razina PAI-1 u plazmi označuje lošu prognozu kod bolesnika, kao i kod zdravih ljudi (100). Povećana bazalna razina PAI-1 kod ljudi upućuje na povećan rizik pojave kardiovaskularnih događaja. Prospektivna studija u bolesnika sa stabilnom anginom pektoris (AP) dokazala je 4,2 puta veći rizik pojave akutnoga koronarnog događaja u skupini bolesnika s povećanom razinom PAI-1 (102). Povećana razina PAI -1 u bolesnika sa STEMI-jem pokazuje povećani rizik za razvoj kardiogenoga šoka, intrahospitalnoga i jednogodišnjega mortaliteta (100 – 102). Framinghamska studija međutim nije dokazala prognostičku ulogu PAI-1 za buduće koronarne događaje (102).

Smatra se da povećana aktivnost RAS-a smanjuje endogenu fibrinolitičku aktivnost plazme (103). Poznato je da Ang II i njegov metabolit Ang IV stimuliraju ekspresiju PAI-1 u endotelijskim i glatkim stanicama mišića stijenke krvnih žila (104). Povećana reninska aktivnost plazme udružena je s povećanom razinom PAI-1. Inhibicija RAS-a prouzročena ACE-I-jem signifikantno snizuje razinu PAI-1 antigena, kao i PAI-1 aktivnost (103).

Akutna primjena ARB-a (losartan) kod bolesnika s umjerenim kroničnim zatajenjem lijevoga ventrikula signifikantnije utječe na poboljšanje fibrinolitičkih parametara plazme u odnosu na

primjenu ACE-I enalaprila (105). Akutna primjena ACE-I quinaprila kod normotenzivnih ispitanika naprotiv signifikantnije utječe na poboljšanje fibrinolitičkih parametara plazme u odnosu na primjenu ARB losartana (106). Kratkoročna blokada RAS-a primjenom ARB losartana ili ACE-I ramiprila snizuje PAI-1antigen, ali je učinak dugotrajniji kod primjene ACE-I-ja (107). Primjena ACE-I ramiprila kod bolesnika s akutnim infarktom srca prednje stijenke signifikantno poboljšava fibrinolitičku aktivnost plazme (108).

TAFI je važan inhibitor fibrinolitičkoga sustava. Trombin formira fibrin, koji stabilizira trombocitima bogat trombus, a istodobno formira TAFI koji štiti fibrinsku mrežu od fibrinolize. TAFI cirkulira u krvi kao inaktivan proenzim, aktivira ga trombin tijekom procesa koagulacije (95 – 98). Lp(a) je homolog plazminogena koji inhibicijom tkivnoga plazminogen aktivatora na površini fibrina može spriječiti aktivaciju plazminogena (95 – 98).

1.5. Blokada RAS-a putem ACE-I-ja i ARB-a kod bolesnika sa STEMI-jem

Rani (unutar 48 sati) i kasni (poslije 48 sati) početak liječenja ACE-I-ja kod bolesnika sa STEMI-jem signifikantno smanjuje 30-dnevni i jednogodišnji mortalitet (109, 110). Meta-analiza triju kliničkih studija (AIRE, SAVE, TRACE) s kasnom primjenom ACE-I-ja nakon STEMI-ja potvrdila je signifikantno smanjenje trogodišnjeg mortaliteta, signifikantno smanjenu učestalost hospitalizacije zbog zatajenja srca te signifikantno smanjenje učestalosti reinfarkta. Studije međutim nisu utvrdile smanjeni rizik moždanoga udara (109, 110). Najveću korist od primjene ACE-I-ja imali su bolesnici poslije STEMI-ja prednje stijenke, bolesnici sa zatajenjem srca te bolesnici s EFLV< 40 % (110).

Već prije 20 godina utvrđeno je da terapija ACE-I-jem poslije infarkta miokarda sprečava remodelaciju LV-a i time poboljšanje funkcije LV-a (111 – 114).

Usporedba ARB-a i ACE-I-ja u liječenju bolesnika s AIM-om napravljena je u studijama OPTIMAAL i VALIANT. U studiji OPTIMAAL usporedba učinka kaptoprila i losartana u liječenju bolesnika s AIM-om, pokazala je nesignifikantne razlike između oba lijeka (115). U spomenutoj studiji nije bilo razlika u pojavi iznenadne srčane smrti, infarkta miokarda ili potrebe za hospitalizacijom. Podnošljivost losartana bila je bolja nego kaptoprila (115).

Losartan je bio testiran u dozi od 100 mg/dan i možda bi primjena losartana u većoj dozi postigla bolji rezultat (116).

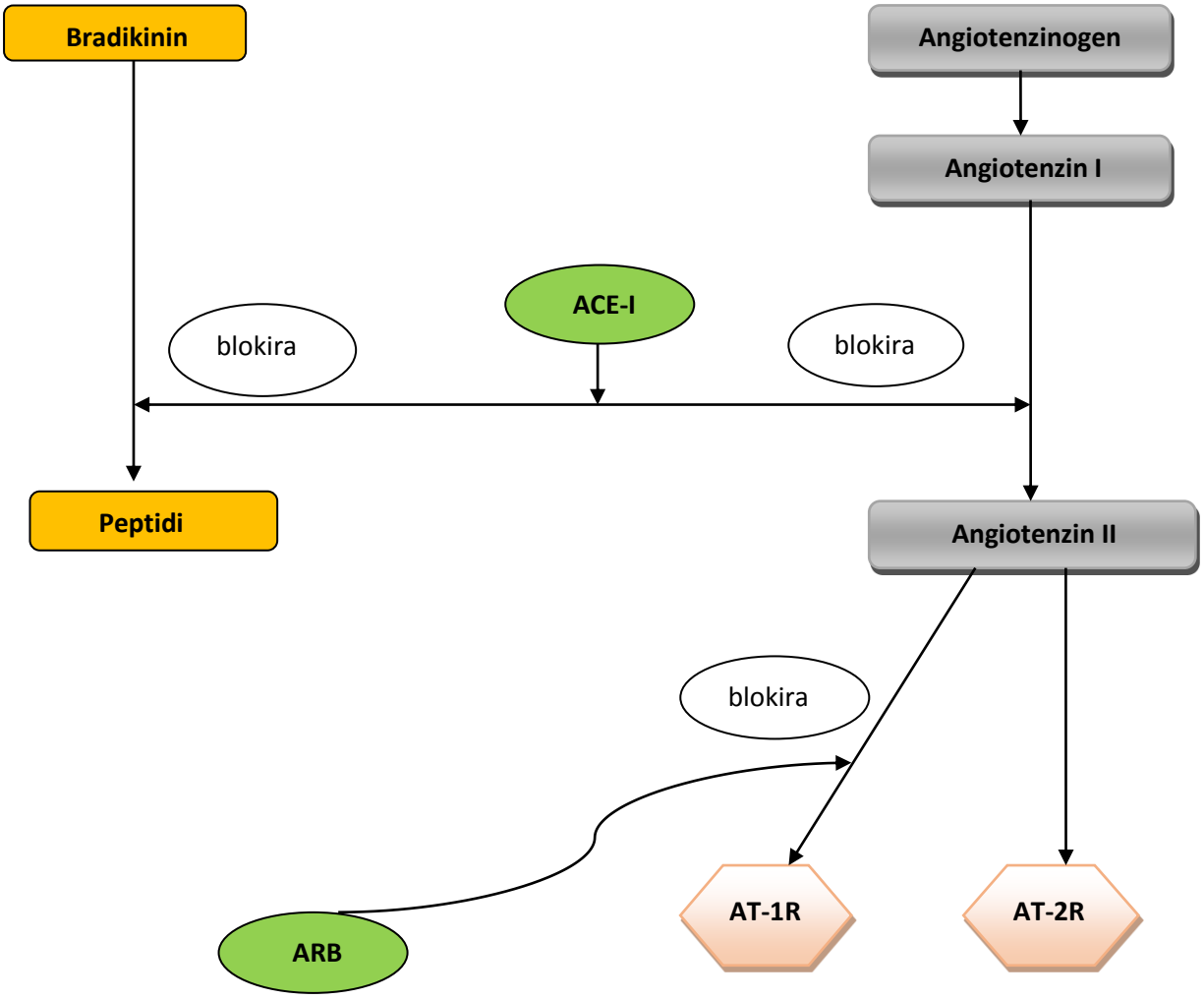
U studiji VALIANT bolesnici unutar deset dana od pojave infarkta miokarda sa znakovima zatajenja srca liječeni su kaptoprilom, losartanom ili kombinacijom spomenutih lijekova. Nakon 25 mjeseci praćenja nije bila utvrđena nikakva razlika između skupina bolesnika ni u cjelokupnome i kardiovaskularnome mortalitetu, ni u reinfarktu, ni u potrebi za ponovnim hospitalnim liječenjem zatajenja srca. Studija je time potvrdila da ARB valsartan nije lošiji u liječenju poslije infarkta miokarda od kaptoprila (117).

Unatoč sličnoj kliničkoj učinkovitosti u studijama, ipak treba znati da između ARB-a i ACE-I-ja postoje razlike u mehanizmu njihova djelovanja. ACE-I blokadom angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE) smanjuju nastanak Ang II (ACE ovisan put). ACE ima i aktivnost enzima nazvanih kininaze, koje razgrađuju bradikinin. ACE-I zato istodobno smanjuje nastanak Ang II i koči razgradnju bradikinina (slika 2). Povećanje razine bradikinina stimulira otpuštanje NO-a iz stanica endotela i tako dodatno doprinosi antihipertenzivnomu učinku ACE-I-ja (68).

ACE-I nepotpuno sprečava nastanak angiotenzina II. Čak više od 75 % Ang II u miokardu nastaje alternativnim putom, a ne djelovanjem ACE-a (ACE nezavisan put) (69) (slika 2). U miokardu više od 75 % Ang II nastaje djelovanjem enzima nazvanih kimaze i katepsini. ACE-I ne sprečava nastanak Ang II ovim alternativnim putom, zato je blokada RAS-a u miokardu nepotpuna. Zbog smanjenja angotenzina II ACE-I podjednako umanjuje aktivnost AT-1R-a i AT-2R-a (68).

ARB umanjuje aktivnost AT-1R-a i potencira djelovanje angiotenzina II putem AT-2R-a. Smatra se da se putem AT-1R-a vrši vazokonstrikcija i stimulira proliferacija miocita i stanica endotela u srcu i stijenki krvnih žila (71). Manje su poznati učinci stimulacije AT-2R-a. Navodi se da stimulacija prouzročuje inhibiciju stanične proliferacije koronarnih endotelnih stanica, fibroblasta i miocita stijenke žila (68, 71).

Slika 2. Mjesto djelovanja ACE-I-ja i ARB-a



Legenda: ACE-I – inhibitori angiotenzin-konvertirajućega enzima; ARB – blokatori receptora angiotenzina II; AT-1R - receptor angiotenzina II tipa 1; AT-2R - receptor angiotenzina II tipa 2

2. HIPOTEZA

Liječenje bolesnika nakon nekompliciranoga STEMI-ja ramiprilom ili losartanom podjednako je učinkovito u sprečavanju ponovne koronarne tromboze, smanjenju serumskih lipida te u sprečavanju remodelacije srčanoga mišića i pojave zatajenja srca.

3. CILJ RADA

Usporedba i procjena učinka liječenja bolesnika sa STEMI-jem ramiprilom i losartanom u prospektivnoj randomiziranoj studiji u razdoblju od 8 tjedana i 6 mjeseci s pomoću biljega zatajenja srca (NT-pro BNP), ehokardiografskih parametara (EFLV, LVEDD), biljega fibrinolitičke aktivnosti (PAI-1), lipidograma i kliničkih znakova zatajenja srca (kategorizacija prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji).

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. ISPITANICI

U istraživanje smo uključili 132 hospitaliziranih bolesnika sa STEMI-jem (89 muškarca i 43 žene, u dobi između 30 i 75 godina) unutar 24 sata od pojave prvoga AIM-a. Prva je skupina ispitanika randomizirana u razdoblju 2001. – 2004. (71 ispitanika), a druga skupina u razdoblju 2010. – 2014. (61 ispitanik). Bolesnici su prije uključenja bili liječeni prema suvremenim preporukama za liječenje STEMI-ja – reperfuzijskom terapijom i pratećom farmakološkom terapijom.

Istraživanje je odobrila Etička komisija Republike Slovenije (Br.: 69/10) i Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta u Zagrebu (Br.:04-77/2010-26).

Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su: prihvaćanje sudjelovanja u studiji u pisanome obliku, prvi akutni STEMI, sistolički krvni tlak > 100 mm Hg.

Kriteriji za STEMI bili su: prekordijalni bol koji traje manje od 12 sati i više od 20 minuta, koji nije prestao poslije nitroglicerina sublingvalno i na EKG registriranu elevaciju ST spojnice.

Kriteriji za isključivanje bili su: nepodnošljivost ili prethodno liječenje ACE-I-jem ili ARB-om u posljednjih 6 mjeseci, bronhospazam, edem pluća, kardiogeni šok, hipotenzija (sistolički krvni tlak < 100 mm Hg, srednji arterijski tlak < 65 mm Hg), akutno zatajenje bubrega, akutna infekcija, neprihvaćanje sudjelovanja.

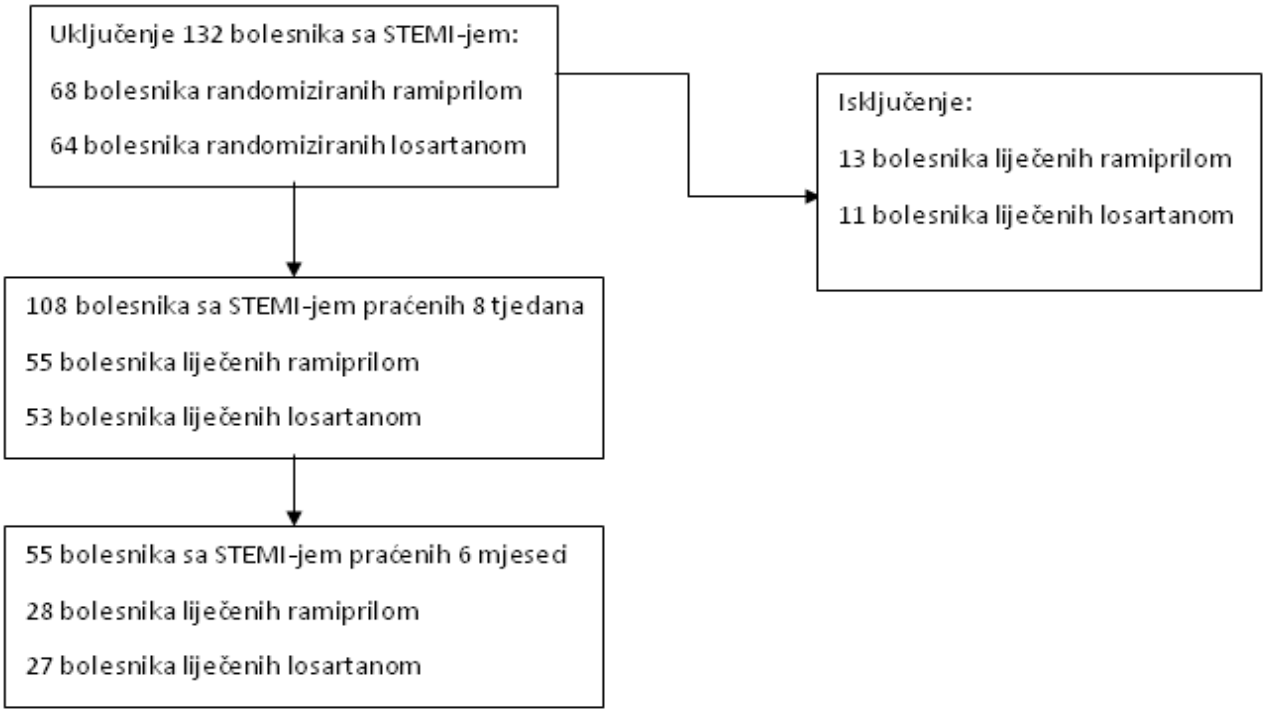
Od ukupno 132 bolesnika sa STEMI-jem, 68 bolesnika bilo je randomizirano liječenjem ramiprilom, a 64 bolesnika losartanom.

Tijekom tretmana iz ramiprilske skupine ispalo je 13 bolesnika (2 bolesnika – liječnik kardiolog promijenio lijek bez argumenata, 6 bolesnika – samovoljni prekid sudjelovanja u pokusu, 1 bolesnik – neispravna randomizacija, 3 bolesnika – umrla intrahospitalno prije prve kontrole, [1 bolesnik – kardiogeno-septički šok, 1 bolesnik – ruptura srca s tamponadom, 1 bolesnik – masivno intracerebralno krvarenje], 1 bolesnik – nuspojava lijeka).

Tijekom tretmana iz losartanske skupine ispalo je 11 bolesnika (2 bolesnika – liječnik kardiolog promijenio lijek bez argumenata, 6 bolesnika – samovoljni prekid sudjelovanja u pokusu, 1 bolesnik – kardiogeni šok, 1 bolesnik – hitna kardiokirurška revaskularizacija).

Za konačnu analizu u kliničkome pokusu preostalo je 108 bolesnika sa STEMI-jem; 55 bolesnika bilo je u skupini tretiranoj ramiprilom, a 53 bolesnika u skupini tretiranoj losartanom. Nakon 8 tjedana 108 bolesnika završilo je klinički pokus, a 56 bolesnika nastavilo je s kliničkim pokusom do 6 mjeseci od pojave srčanoga infarkta; 29 bolesnika bilo je iz skupine tretirane ramiprilom i 27 bolesnika iz skupine tretirane losartanom. Tijekom nastavka tretmana iz studije je zbog nuspojave lijeka ispao 1 bolesnik iz skupine tretirane ramiprilom (tvrdokoran suhi kašalj). Nakon 6 mjeseci za statističku analizu preostalo je 55 bolesnika; 28 bolesnika u ramiprilskoj skupini i 27 bolesnika u losartanskoj skupini.

Slika 3. Pregled uključivanja bolesnika sa STEMI-jem u studiju



Legenda: STEMI - akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice

4.2. METODE ISTRAŽIVANJA

4.2.1. Anamneza i klinički pregled

S autoanamnezom ili heteroanamnezom prikupili smo informacije o prekordijalnome bolu i/ili dispneji ili drugim nespecifičnim simptomima (mučnina, kolaps). Za STEMI bilo je karakteristično bolno stezanje, stiskanje ili pečenje u grudima, koje je često zračilo u lijevo rame, ruku prema ulnarnoj strani, donju čeljust, zatiljak ili pleća. Bol nije prestao poslije primjene 2 – 3 tablete ili 2 – 3 ubrizgavanja nitroglicerina u spreju ispod jezika. Bitni su bili podatci o pojavi ranoga infarkta miokarda ili iznenadnoj srčanoj smrti u obitelji. Također su bili bitni podatci o bolesnikovim prijašnjim bolestima (arterijska hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest) i navikama (pušenje, tjelesna neaktivnost), koje su čimbenici za nastanak ateroskleroze (2, 118).

Svi bolesnici bili su klinički pregledani. Najprije je bio procijenjen opći status – stanje svijesti, stupanj pogođenosti, boja kože i sluznica, prisustvo edema, tjelesna temperatura, frekvencija disanja, frekvencija i kvaliteta pulsa, izmjeren je krvni tlak. Nakon toga slijedio je klinički pregled glave, vrata, grudnoga koša, uključujući auskultaciju srca i pluća, pregled trbuha i udova. Klinička pretraga često je bila u granicama normale. Tijekom pretrage ustanovili smo povišen ili snižen krvni tlak, auskultacijom čuli 3. ili 4. srčani ton, šumove srca i šum perikardijalnoga trenja. Mogli smo utvrditi otežano disanje i auskultacijom čuti kasne inspiratorne hropce, kao znak krvne staze iznad pluća. Pretragom smo ustanovili proširene jugularne vene, tipično povećanu jetru i periferne edeme kao znak zatajenja desnoga ventrikula (2, 118).

4.2.2. Mjerenje arterijskoga krvnog tlaka

4.2.2.1. Neinvazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka

Neinvazivni krvni tlak mjerili smo oscilometrijskom i auskultatornom metodom. Pri auskultatornome mjerenju krvnoga tlaka manšetu smo namjestili iznad brahijalne arterije te je ručno napuhali. Nakon polaganoga ispuhivanja zraka auskultacijom smo određivali pojavu i nestajanje Korotkovih tonova i na osnovi toga odredili sistoličku (SKT) i dijastoličku (DKT)

razinu arterijskoga krvnog tlaka. Srednji arterijski tlak (SAT) izračunali smo prema formuli: SAT = DKT + (SKT - DKT/3). Oscilometrijskom metodom bilježili smo promjene pulsirajućega tlaka u arteriji iznad koje je bila namještena napuhana manšeta. Promjene pulsnoga krvnog tlaka prenosile su se na napuhanu manšetu. Periodičke oscilacije krvnoga tlaka u manšeti elektronički su obrađene i rezultat je prikazan kao razina sistoličkoga, dijastoličkoga i srednjega arterijskog tlaka (119).

4.2.2.2. Invazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka

Invazivna metoda mjerenja arterijskoga krvnog tlaka sastoji se od stavljanja katetera u perifernu arteriju i kontinuiranoga mjerenja sistoličnoga i dijastoličnoga krvnog tlaka s automatskim izračunavanjem razine srednjega arterijskog tlaka. Metodu invazivnoga mjerenja arterijskoga krvnog tlaka primjenjivali smo kod hemodinamski nestabilnih bolesnika (119).

4.2.3. Elektrokardiografija

Elektrokardiogram (EKG) predstavlja grafički zapis električne aktivnosti srca u svakoj njegovoj kontrakciji s pomoću elektroda stavljenih na prsni koš i ekstremitete. Električni impuls, koji nastaje u fiziološkim uvjetima u sinusnome čvoru, putuje provodnim srčanim sustavom i miokardom te prouzročuje depolarizaciju miokarda, na koju se nadovezuje kontrakcija miokarda. EKG odvod je vektor koji prikazuje smjer i veličinu potencijala između dviju elektroda. Električna osovina srca predstavlja prosječan smjer širenja depolarizacija kroz ventrikule. Određena je smjerom zajedničkoga vektora QRS u srcu. Kad određujemo električnu osovinu srca, izrazito je bitna rotacija srca u frontalnoj ravnini (120).

Na EKG snimci depolarizacija atrija prouzročuje pojavu P-vala, depolarizaciju ventrikula QRS kompleksa i repolarizaciju ventrikula T-vala (120). Na EKG snimci osobito su vidljive promjene karakteristične za STEMI.

4.2.3.1. Standardni EKG

Standardni EKG znači zapis električne aktivnosti srca tijekom svakoga srčanog ciklusa. EKG daje korisne informacije o srčanome ritmu, frekvenciji, aritmijama i osobito o ishemiji miokarda i nekrozi. S pomoću 10 elektroda, stavljenih na određena standardizirana mjesta

na površini grudnoga koša, dobivamo standardni EKG. Elektrode su stavljene na lijevu i desnu ruku i noge te na 6 mjesta na grudnome košu, a označene su s V1, V2, V3, V4, V5 i V6. Elektroda V1 locirana je u 4. prostoru između rebara parasternalno desno, elektroda V2 u 4. prostoru između rebara parasternalno lijevo, V3 između V2 i V4, V4 stavlja se u 5. prostor između rebara parasternalno lijevo, V5 nalazi se u 5. prostoru između rebara u prednjoj aksilarnoj liniji i V6 u 5. prostoru između rebara lijevo u srednjoj aksilarnoj liniji. S pomoću ovih 10 elektroda snima se električna aktivnost srca s 12 odvoda, što znači 12 različitih elektrokardiografskih zapisa jedne te iste električne aktivnosti srca na elektrokardiografski papir brzinom od 25 mm/sek (120).

Tako standardni EKG zapis ima 12 elektrokardiografskih odvoda: 3 standardna (s oznakama I, II, i III), 3 ekstremitetna (s oznakama aVR, aVL i aVF) i 6 prekordijalnih odvoda (s oznakama V1 – V6). Na svakoj snimci EKG-a očitava se ritam, frekvencija, električna osovina, dužina PR intervala (normalno 0,12 – 0,2 s), QT intervala, širina i amplituda QRS kompleksa (normalno do 0,11 s), procijeni se ST spojnica i T-val. Ako nema odstupanja od normale, smatramo da je riječ o normalnome EKG-u (120).

Za STEMI je karakteristična elevacija ST spojnice ≥ 0,1 mV u barem dva susjedna odvoda, osim u odvodima V2 i V3, gdje je kod muškaraca starijih od 40 godina elevacija ST spojnice ≥ 0,2 mV, kod mlađih od 40 godina ST elevacija ≥ 0,25 mV, a kod žena ST elevacija ≥ 0,15 mV. Novonastali blok lijeve grane ima jednako značenje kao elevacija ST spojnice, a posebice s denivelacijom ST spojnice > 1 mm u odvodima V1 – V3 i/ili elevacija ST spojnice > 5 mm u diskordantnim odvodima, i/ili elevacija ST spojnice >1 mm u konkordantnim odvodima (2).

Lokalizacija tipičnih promjena u određenim odvodima EKG-a određuje i lokalizaciju STEMI-ja. U STEMI-ju prednje stijenke LV-a promjene ST spojnice su u odvodima V1 – V6 i/ili I i aVL, u STEMI-ju inferiorne stijenke LV-a u II, III, aVF i u STEMI-iju posteriorne stijenke LV denivelacija ST spojnice u odvodima V1 – V2 (2).

4.2.3.2. Kontinuiran EKG nadzor

Tri modificirana prekordijalna odvoda neprestano bilježe srčanu aktivnost istodobno u 1 ili u 2 odabrana elektrokardiografska odvoda na zaslonu. EKG nadzor bolesnika sa STEMI-jem nužan je posebice zbog praćenja srčanoga ritma i srčanih aritmija, barem prva 24 sata, a kod komplikacija još dulje (2, 121).

Kontinuirani EKG nadzor kod naših bolesnika obavljali smo Hewlett-Packardovim sustavnom za nadzor.

4.2.4. Laboratorijske metode

4.2.4.1. Profil lipida

Cjelokupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceride određivali smo kalorimetrijskom metodom (Ektachem 250 Analyzer, Eastman Kodak Company, Rochester, USA) (122, 123).

4.2.4.2. Troponin I

Razinu troponina I u serumu određivali smo kolorimetrijskom imunom metodom (Siemens Healthcare Dijagnostics Inc., Newark, USA, normalne vrijednosti do 0,045 μg/l) (122, 123).

4.2.4.3. NT-proBNP

Razinu NT-proBNP-a u serumu određivali smo elektrokemiluminiscentnom imunom metodom na Elecsys 2010 analizatoru (Roche Dijagnostics, Mannheim, Germany, normalne vrijednosti do 20 pmol/L (122, 123).

4.2.4.4. PAI-1

Uzorke krvi, izvađene između 8 i 10 sati ujutro u ležećemu položaju, centrifugirali smo i zamrznuli na -70 °C. Aktivnost PAI-1 u serumu određivali smo kromogenom metodom (Berichrom PAI by Dade Behring, Marburg-Germany, normalne vrijednosti 0,3 – 3,5 U/ml) (122, 123).

4.2.5. Ehokardiografija

Ehokardiografija prikazuje srčanu strukturu i funkciju. Standardna transtorakalna ehokardiografija osnovna je ehokardiografska pretraga srca. Koristi se zvuk frekvencije iznad

1 MHz. Prolazom zvuka kroz nehomogena tkiva i organe dolazi do brojnih odbijanja, raspršivanja i oslabljivanja zvučnih valova, što omogućuje nastanak ultrazvučnoga prikaza.

Osnova za najjednostavniju ocjenu sistoličke funkcije mjerenja su dijastoličkoga i sistoličkoga promjera lijevoga ventrikula s dvodimenzijskom ehokardiografijom. Na bazi tih mjerenja ocjenjujemo sistoličku i dijastoličku zapreminu lijevoga ventrikula i izračunavamo njegovu EF, koja je mjerilo njegove globalne sistoličke funkcije (124, 125). Za ocjenu stezanja mjerodavno je zadebljanje (kontrakcija), a ne samo kretanje promatranoga segmenta. Segment se može stezati normalno (normokinezija), oslabljeno (hipokinezija) ili se ne steže (akinezija). Osim stupnja, važno je i područje sa smetnjom kontrakcije, prema kojemu možemo posredno zaključiti koja je od koronarnih arterija zahvaćena (125).

Dimenzije šupljina i struktura mjerimo na standardizirane načine (u pravome presjeku i u pravoj fazi srčanoga ciklusa) koji daju usporedive vrijednosti (125).

Rutinski transtorakalnom ehokardiografijom u standardnim ehokardiografskim prozorima izmjerimo dimenzije lijevoga ventrikula na kraju dijastole (LVEDD) i dimenzije desnoga ventrikula na kraju dijastole (RVEDD) te debljinu interventrikularnoga septuma (IVSD) i stražnje stijenke lijevoga ventrikula (PWLV) (125).

Sistoličku funkciju lijevoga ventrikula ehokardiografski određujemo modificiranom metodom prema Simpsonu. Ovom metodom šupljina LV-a podjeli se na više poprečnih diskova, koji se integracijom zbroje i daju volumen LV-a. Volumen LV-a odredimo u sistoli i dijastoli. Na bazi tih volumena izračunavamo EFLV u %. Metoda ima i svoje nedostatke, osobito loš prikaz granice endokarda, što otežava određivanje volumena na kraju dijastole (EDV) i volumena na kraju sistole (ESV). EFLV izračunavamo s pomoću formule: EF = EDV – ESV / EDV x 100 (124, 125).

Normalne su vrijednosti za EFLV iznad 55 %, normalne su vrijednosti LVEDD-a 39 – 53 mm za žene i 42 – 59 mm za muškarce (124, 125).

Ehokardiografiju smo obavili na ehokardiografskome aparatu Philips/ATL Ultramark HDI 3000 (Philips, Amsterdam, The Netherlands).

4.2.6. Radiološke metode

Radiološkim pretragama dokazujemo morfološke i funkcionalne promjene srca i pluća.

4.2.6.1. Rendgenska slika srca i pluća

Rendgenska slika pluća i srca klasična je i rutinska pretraga srca i dio je većine dijagnostičkih algoritama u kardiologiji.

U intenzivnim i koronarnim jedinicama najviše se primjenjuje anteriorno-posteriorna projekcija. Na rendgenskoj slici prikažu se oba plućna krila i oba frenikokostalna sinusa u cjelini. Na svakoj slici desni rub srca čine desni atrij, dio aorte i gornja šuplja vena, lijevi rub srca čine LV, lijeva aurikula, stablo plućne arterije i aortno dugme. Ocjenjivali smo veličinu srca i lijevoga ventrikula , aortu, medijastinum, plućnu arteriju, krvne žile pluća i plućni intersticij (126).

Rendgenska slika srca i pluća pokazuje znakove krvne staze zbog akutnoga zatajenja LV-a i veličinu srčane siluete, pa i upalu pluća, pneumotoraks, pleuralni izljev itd. (126).

4.2.6.2. Koronarografija i primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI)

Prije nego što se izvede pPCI potrebno je obaviti koronarografiju. Seldingerovom tehnikom punktira se periferna arterija i kroz punkcijsku iglu uvodi se žica vodilica. Punkcijska igla ukloni se kad je žica uvedena. Preko žice vodilice uvodi se usmjerivač, nakon čega se žica vodilica izvadi. Kroz usmjerivač stavlja se dilatator šiljastoga oblika koji sprečava oštećenje stijenke žile. Dijagnostičku žicu vodilicu uvodimo u luk aorte i njome u luk aorte uvodimo kateter. Dijagnostičku žicu vodilicu izvadimo i vođenim kateterom uđemo u ušće željene koronarne arterije. Injiciranjem kontrasta prikaže se koronarna arterija na zaslonu rendgenskoga aparata. Kad je poznata koronarna anatomija, kroz vođeni kateter u koronarnu arteriju uvodi se tanka vođena koronarna žica i njome se prolazi kroz okluziju. Na vođenu koronarnu tanku žicu navodi se balonski kateter. Na mjestu suženja s tlakom napunimo balon i otvorimo žilu. Pretežno se upotrebljavaju balonski kateteri sa stentom. Na mjestu suženja balon se raširi i zatim isprazni, a stent ostaje u koronarnoj arteriji i drži je otvorenom (Coroskop Bicor plus, Siemens, Germany) (127, 128).

4.3. Plan rada

Izveli smo prospektivnu, randomiziranu dvostruko slijepu monocentričku studiju. Bolesnike, koji su svi bili tretirani prema preporukama za liječenje STEMI-ja, uključili smo u studiju unutar 24 sata od pojave AIM-a, ako su bili ispunjeni uvjeti za uključivanje i nije bilo kontraindikacija. Prije randomizacije bolesnika dobili smo pristanak u pisanome obliku, obavili klinički pregled bolesnika, izmjerili krvni tlak, procijenili kategoriju prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji (129) i napravili standardni EKG, izvadili krv za određivanje laboratorijskih testova (NT-pro-BNP, PAI-1, lipidogram), napravili dvodimenzijsku ehokardiografiju i izmjerili EF i LVEDD (122). Na početku studije registrirali smo demografske i kliničke parametre: dob pacijenta, indeks tjelesne mase, prisutnost prijašnjih kroničnih bolesti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, prethodni infarkt miokarda), fizičku aktivnost prije razvoja STEMI-ja, pušenje, prethodno liječenje ACE-I-jem ili ARB, alergije na lijekove, lokalizaciju aktualnoga STEMI-ja, vrstu reperfuzijske terapije (pPCI ili i. v. fibrinolizu), nalaz koronarografije (ciljanu leziju), obiteljsku sklonosti koronarnoj bolesti, vrijednost troponina tijekom prijma i tijekom hospitalizacije.

Bolesnike smo zatim randomizirali u dvostruko slijepom pokusu između ramiprila i losartana. Počevši s dozom od 1,25 mg tableta per os, dozu ramiprila titrirali smo do 10 mg/dan per os. Losartan smo davali najprije u dozi od 25 mg/dan per os i titrirali ga do 100 mg/dan per os. Dozu ramiprila i losartana u prvim smo danima povećavali prema vrijednostima krvnoga tlaka i pojavi eventualnih nuspojava. Sistolički krvni tlak održavali smo na više od 100 mm Hg, odnosno srednji arterijski tlak iznad 70 mm Hg. U prvih nekoliko dana neinvazivno smo mjerili sistolički i dijastolički krvni tlak više puta dnevno, a najmanje 3 puta (122). Standardni EKG snimili smo jednom dnevno u prvih nekoliko dana, kao i u slučaju komplikacija (122).

Rendgenska pretraga srca i pluća bila je napravljena prema procjeni liječnika, a posebice kod sumnje na akutno zatajenje srca ili akutnu bolest pluća (122).

Ehokardiografija tijekom hospitalizacije bila je ponovljena u slučaju komplikacija i prije otpuštanja iz bolnice (122).

Bolesnici su 8 tjedana i također 6 mjeseci poslije akutnoga STEMI-ja bili klinički pregledani, izmjeren im je krvni tlak, procijenjena je kategorija prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji, izvađena krv za određivanje PAI-1, NT-proBNP-a, lipidograma, snimljen EKG i napravljena kontrolna ehokardiografija.

4.4. Statistička analiza

Statističku analizu napravili smo na IBM PC-ju s pomoću SPSS-a za Windowse. Vrijednosti smo izrazili kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija, a gdje je bilo potrebno kao proporcije. Razlike između skupina testirali smo dvosmjernim Studentovim t-testom za srednje vrijednosti i standardne pogreške i hi-kvadrat testom za proporcije. P vrijednosti < 0,05 smatrali smo statistički značajnima.

Statističku analizu dopunili smo analizom s pomoću paketa R (verzija 3.0.1.). Za brojčane varijable izračunali smo prosjek, standardnu devijaciju, kvartile, najmanju i najveću vrijednost, te 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*, CI) za prosjek i za medijan. Kod izračuna CI-ja rabili smo kvantile binomske podjele i upotrijebili interpolaciju, kako bismo postigli željeno (1-α) 100 %-tno pokriće CI-ja. Za opisane varijable izračunali smo udio i egzaktni 95 %-tni binomski CI za udio. Pretpostavku o normalnoj raspodjeli proučavane varijable u pojedinoj skupini provjerili smo Shapiro-Wilkovim testom, a pretpostavku o homogenosti varijancija provjerili smo Barttletovim testom. Pritom smo izračunali i 95 %-tni CI za razliku između prosjeka i za razliku između vrijednosti medijana. Kod izračuna CI-ja između medijana primjenjivali smo metodu vlastita uzimanja uzorka (stratificirano uzimanje uzoraka, metoda kvantila). Povezanost skupine (R/L) s proučavanim opisnim varijablama provjerili smo testom χ^2 s Yatesovom korekcijom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom, ondje gdje je to bilo primjereno. Kod analize povezanosti između skupine i pojedine zavisne varijable u vremenu upotrijebili smo linearni model regresije sa slučajnim utjecajem. U modelima je bila ocijenjena slučajna konstanta: time smo u analizi pravilno uvažavali zavisnost između mjerenja. U modelu linearne regresije provjerili smo postoji li interakcija između varijabli „vrijeme" i „skupina". Ako je razlika između modela s interakcijom i

modelom bez interakcije bila statistički beznačajna, interpretirali smo rezultate modela bez interakcije. Ako je interakcija bila statistički značajna, istražili smo je analizom kontrasta. Zbog maloga uzorka, u analizi smo rabili blok-matricu korelacija za modeliranje grešaka modela, a korištenje preostalih korelacijskih struktura zbog veličine uzorka nije bilo moguće. P-vrijednost jednaka ili manja od 0,05 ($p \leq 0,05$) bila je uzeta u obzir kao statistički značajna (129, 130).

4.5. Mjesto istraživanja

Bolesnici koji su sudjelovali u studiji bili su liječeni na Odjelu za intenzivnu internu medicinu i Odjelu za kardiologiju Klinike za internu medicinu Sveučilišnoga kliničkog centra u Mariboru (*Univerzitetni klinični center v Mariboru*). Kontrolni ambulantni pregled nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci i ehokardiografske pretrage obavili smo u Funkcionalnoj jedinici Odjela za kardiologiju UKC-a Maribor. Laboratorijske pretrage obavljene su u Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku i u Odjelu za transfuzijsku medicinu UKC-a Maribor.

5. REZULTATI

5.1. Rezultati praćenja bolesnika sa STEMI-jem u razdoblju od 8 tjedana

Od ukupno uključenih 132 bolesnika sa STEMI-jem, 108 bolesnika završilo je liječenje u razdoblju od 8 tjedana.

Osnovni klinički i laboratorijski podatci 108 obuhvaćenih bolesnika sa STEMI-jem predstavljeni su u tablici 2 i na slici 4. Prosječna starost 108 bolesnika bila je 57,04 godine, indeks tjelesne mase iznosio je 28,3 kg/cm, prosječna vrijednost bazalnoga troponina I iznosila je 2,62 μg/l, maksimalna prosječna vrijednost troponina I iznosila je 27,08 μg/l, bazalna prosječna vrijednosti kreatinina 80,06 μmol/l i maksimalna prosječna vrijednost kreatinina 86,88 μmol/l (tablica 2). Bolesnici su bili većinom muškarci, 69,44 %, ovisno o nikotinu bilo je 41,61 % bolesnika, arterijska hipertenzija bila je prisutna u 38,89 % bolesnika, šećernu bolest imalo je 14,81 % bolesnika, dislipidemiju je imalo 51,85 % bolesnika, anteriorni infarkt miokarda imalo je 45,37 % bolesnika. Na početku liječenja 80 bolesnika pripadalo je kategoriji I. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji, a preostalih 28 kategoriji II. – III. (tablica 4). Reperfuzijsko liječenje pPCI-jem bilo je izvedeno u 56,48 %, i. v. fibrinolizom u 31,5 %, a 11,1 % bolesnika bilo je liječeno bez reperfuzijske terapije (slika 5).

Kod svih bolesnika vrijednosti NT-proBNP-a, PAI-1, EFLV-a, LVEDD-a i profila lipida prije randomizacije i nakon 8 tjedana liječenja navedene su u tablici 3. Kod svih 108 bolesnika nakon 8 tjedana liječenja statistički značajno snizila se prosječna vrijednost NT-proBNP-a, ukupnoga i LDL kolesterola, a značajno se uvećala vrijednost LVEDD-a. Beznačajno su se promijenile prosječne vrijednosti EFLV-a, PAI-1, triglicerida i HDL kolesterola (tablica 3).

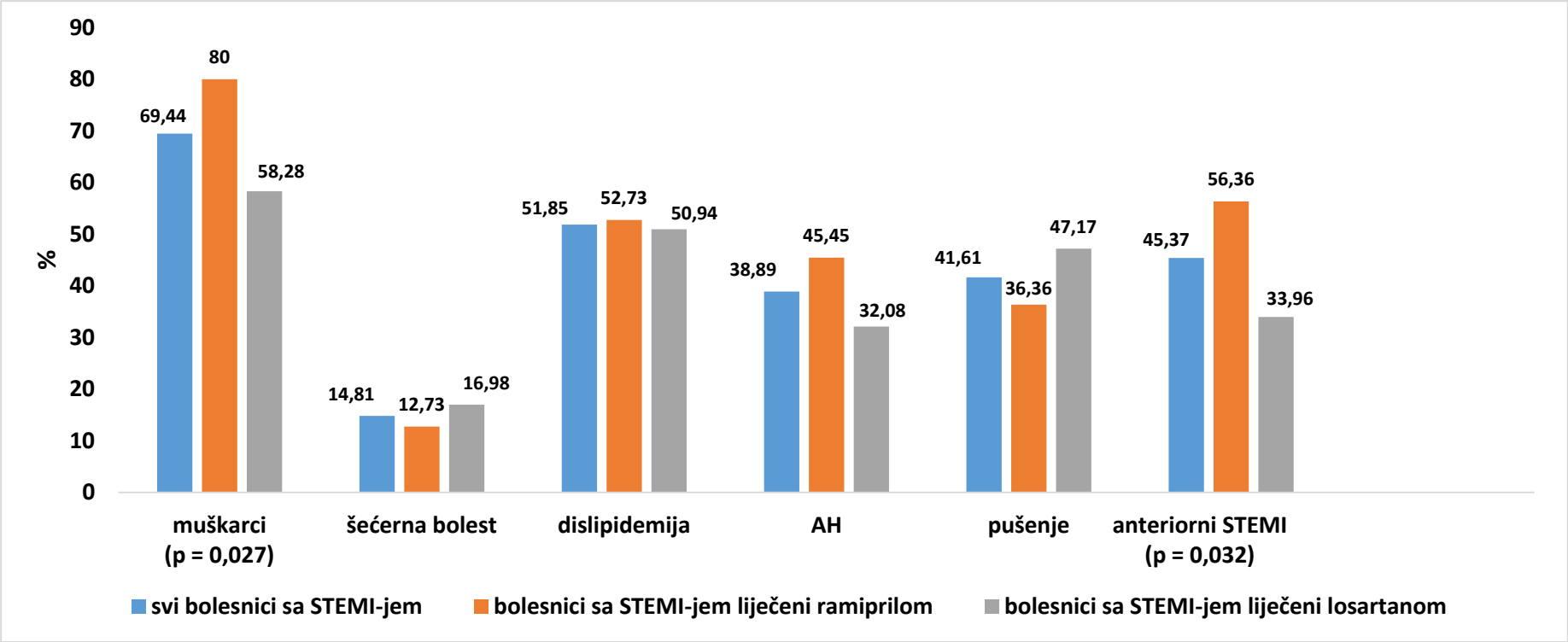
Kod svih bolesnika nakon 8 tjedana registrirali smo značajno smanjenje postotka bolesnika s vrijednostima NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l i % bolesnika u Killip kategoriji II. te značajno povećanje postotka bolesnika u kategoriji I. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji. Kod svih bolesnika nakon 8 tjedana registrirali smo beznačajno smanjenje postotka bolesnika s PAI-1 ≥ 3,5 U/ml i beznačajno povećanje postotka bolesnika s EFLV-om ≥ 55 % (tablica 4).

Usporedbom ramiprilske (55 bolesnika) i losartanske skupine (53 bolesnika) nismo ustanovili statistički značajne razlike u osnovnim demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima (tablica 2, tablica 3, slika 4), izuzevši statistički značajnu razliku ustanovljenu hi-kvadrat testom u spolu (p = 0,027) i incidenciji STEMI-ja prednje stijenke (p = 0,032).

Tablica 2. Osnovni demografski i laboratorijski podatci svih bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom

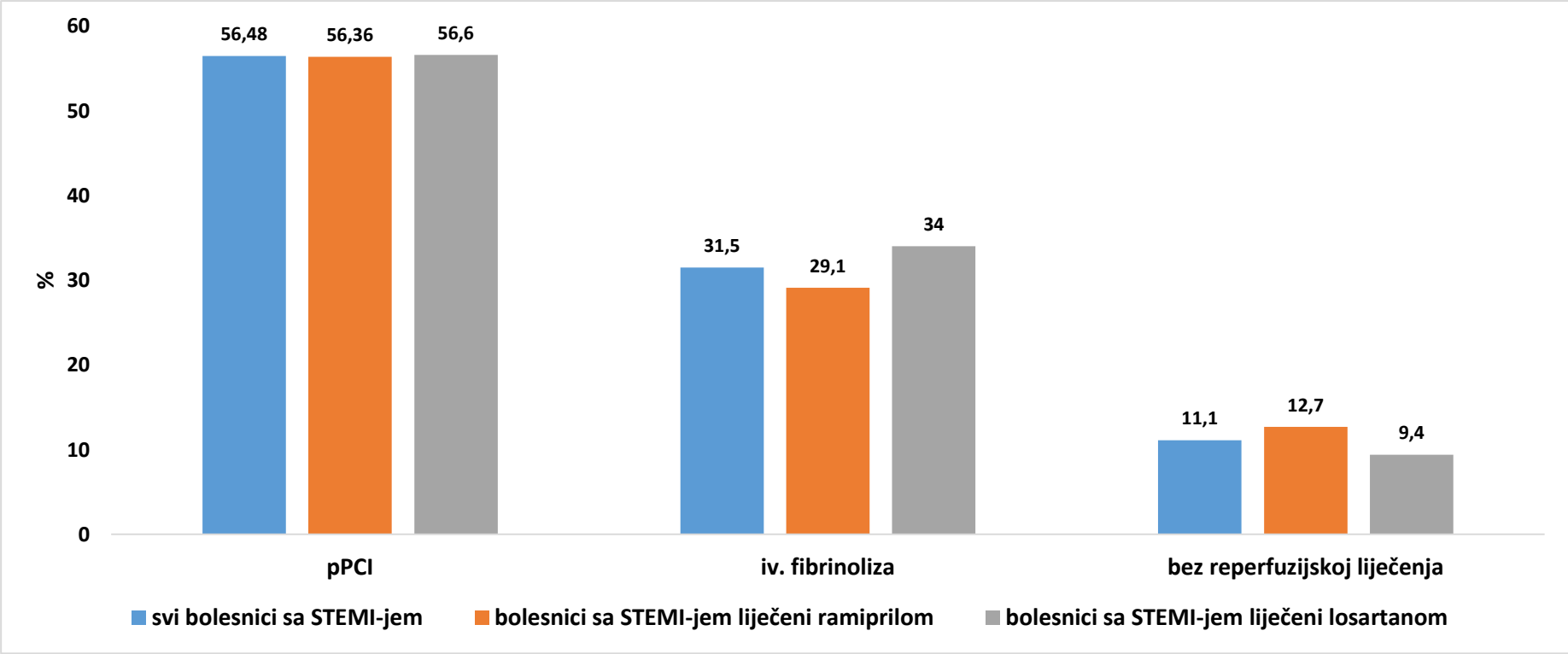
Prosjek (SD)	**Svi bolesnici (n = 108)**	**Ramipril (n = 55)**	**Losartan (n = 53)**	**P**
Dob (godine)	57,04 (10,76)	56,60 (11,59)	57,49 (9,91)	0,668
Indeks tjelesne mase (kg/cm)	28,34 (6,63)	28,49 (8,02)	28,19 (4,89)	0,798
Troponin I kod prijma (µg/l)	2,62 (6,53)	2,77 (6,56)	2,47 (6,57)	0,499
Maksimalni troponin I (µg/l)	27,08 (34,66)	26,21 (33,56)	27,95 (36,03)	1,000
Kreatinin kod prijma (µmol/l)	80,06 (16,90)	80,02 (15,86)	80,10 (18,06)	0,981
Maksimalni kreatinin (µmol/l)	86,88 (25,08)	85,54 (17,12)	88,26 (31,41)	0,839

Slika 4. Osnovne karakteristike svih bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom



Legenda: AH – arterijska hipertenzija; STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice

Slika 5. Vrsta reperfuzijskoga liječenja kod svih bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom



Legenda: pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija; STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice

Tablica 3. Promjene vrijednosti NT-proBNP-a, EFLV-a, PAI-1, LVEDD-a i profila lipida kod bolesnika sa STEMI-jem i usporedba bolesnika liječenih ramiprilom i losartanom tijekom 8 tjedana

Prosjek (SD)	**Svi bolesnici (n = 108)**	**Ramipril (n = 55)**	**Losartan (n =53)**	**P**
NT-pro BNP (pmol/l)				
Prije liječenja	216,99 (221,62)**	205,16 (233,77)**	229,50 (209,54)**	0,295
Nakon 8 tjedana	89,29 (114,14)**	82,06 (96,76)**	96,66 (130,02)**	0,727
EFLV (%)				
Prije liječenja	53,84 (11,44)	54,47 (13,02)	53,19 (9,62)	0,655
Nakon 8 tjedana	54,20 (8,80)	53,83 (8,26)	54,58 (9,38)	0,661
LVEDD (mm)				
Prije liječenja	47,87 (5,19)*	47,40 (5,22)*	48,36 (5,17)	0,339
Nakon 8 tjedana	49,42 (5,45)*	49,58 (5,42)*	49,26 (5,53)	0,764
PAI-1 aktivnost (U/ml)				
Prije liječenja	2,68 (2,21)	2,35 (1,95)	3,00 (2,42)	0,183
Nakon 8 tjedana	2,28 (1,87)	2,19 (1,87)	2,38 (1,88)	0,580
Trigliceridi (mmol/l)				
Prije liječenja	2,06 (2,01)	2,08 (2,35)	2,03 (1,60)*	0,618
Nakon 8 tjedana	1,68 (0,91)	1,81 (1,11)	1,55 (0,62)*	0,566
Ukupni kolesterol (mmol/l)				
Prije liječenja	5,57 (1,18)**	5,54 (1,23)**	5,61 (1,14)**	0,772
Nakon 8 tjedana	4,09 (1,17)**	4,13 (1,27)**	4,04 (1,07)**	0,699
LDL-kolesterol (mmol/l)				
Prije liječenja	3,66 (1,02)**	3,62 (1,02)**	3,70 (1,03)**	0,979
Nakon 8 tjedana	2,34 (0,95)**	2,40 (1,04)**	2,28 (0,84)**	0,780
HDL-kolesterol (mmol/l)				

Prije liječenja	1,13 (0,28)	1,12 (0,26)	1,15 (0,31)	0,958
Nakon 8 tjedana	1,17 (0,33)	1,13 (0,29)	1,21 (0,37)	0,242

Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula; HDL kolesterol – kolesterol visoke lipoproteinske gustoće; LDL kolesterol – kolesterol niske lipoproteinske gustoće ; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; LVEDD – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; * – statistički signifikantno ($p < 0,05$); ** – statistički signifikantno ($p < 0,0001$)

Tablica 4. Promjene Killip-Kimballovih kategorija, povećanih vrijednosti NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l, EFLV-a ≥ 55 %, PAI-1 ≥ 3,5 U/ml i LVEDD-a ≥ 50 mm kod svih bolesnika sa STEMI-jem i usporedba učinka liječenja ramiprilom i losartanom nakon 8 tjedana

Broj (%)	**Svi bolesnici (n = 108)**	**Ramipril (n = 55)**	**Losartan (n = 53)**	**P**
Killip I.				
Prije liječenja	80 (74,07)*	41 (74,55)*	39 (73,58)*	1,000
Nakon 8 tjedana	104 (96,3)*	53 (96,36)*	51 (96,23)*	1,000
Killip II				
Prije liječenja	26 (24,07)*	13 (23,64)*	13 (24,53)*	1,000
Nakon 8 tjedana	3 (2,78)*	2 (3,64)*	1 (1,89)*	0,805
Killip III				
Prije liječenja	2 (1,85)	1 (1,82)	1 (1,89)	1,000
Nakon 8 tjedana	1 (0,93)	0 (0)	1 (1,89)	1,000
NT-pro BNP ≥200 pmol/l				
Prije liječenja	43 (40,2)*	22 (40,0)*	21 (40,4)*	0,875
Nakon 8 tjedana	9 (8,4)*	4 (7,4)*	5 (9,4)*	0,742
EF ≥ 55 %				
Prije liječenja	49 (45,4)	22 (40,0)	27 (50,9)	0,343
Nakon 8 tjedana	56 (52,3)	25 (46,3)	31 (58,5)	0,285
LVEDD ≥ 50 mm				
Prije liječenja	44 (40,7)	20 (36,4)	24 (45,3)	0,228
Nakon 8 tjedana	52 (48,1)	27 (49,1)	25 (47,2)	0,850
PAI-1 ≥ 3,5 U/ml				
Prije liječenja	28 (27,7)	12 (24,0)	16 (31,4)	0,545
Nakon 8 tjedana	27 (25,0)	14 (25,4)	13 (24,5)	0,911

Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula; LVEDD – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; * – statistički signifikantno ($p < 0,01$)

Između ramiprilske i losartanske skupine bolesnika sa STEMI-jem nismo ustanovili statistički značajne razlike u komorbiditetu – arterijskoj hipertenziji, dislipidemiji, šećernoj bolesti, ni u pušenju (slika 4). Prosječne vrijednosti troponina i kreatinina kod prijma i tijekom liječenja bile su slične, pa i prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (tablica 2).

Između ramiprilske i losartanske skupine bolesnika nismo ustanovili statistički značajne razlike u reperfuzijskome liječenju (slika 5). Nismo utvrdili ni statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima NT-proBNP-a, PAI-1, profilu lipida, ehokardiografskim parametrima (EFLV, LVEDD), ni u % kategorija I., II., III. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji kod prijma, ni nakon 8 tjedana liječenja (tablice 3 i 4). Između ramiprilske i losartanske skupine bolesnika nismo ustanovili statistički značajne razlike u % bolesnika s povećanim vrijednostima NT-proBNP-a $\geq$ 200 pmol/l i PAI-1 $\geq$ 3,5 U/ml te u % bolesnika s vrijednostima EFLV-a < 55 % (tablica 4).

U ramiprilskoj skupini nakon 8 tjedana ustanovili smo značajno smanjenje prosječne vrijednosti NT-proBNP-a, ukupnoga i LDL kolesterola i značajno povećanje vrijednosti LVEDD-a. Nakon 8 tjedana beznačajno su se snizile prosječne vrijednosti EFLV-a, PAI-1, triglicerida i HDL kolesterola (tablica 3).

U losartanskoj skupini ustanovili smo značajno povećanje postotka bolesnika u Killip kategoriji I,. statistički značajno smanjivanje prosječne vrijednosti NT-proBNP-a, triglicerida, ukupnoga i LDL kolesterola, a beznačajno sniženje HDL kolesterola i PAI-1. Nakon 8 tjedana u losartanskoj skupini vrijednosti EFLV-a i LVEDD-a beznačajno su se povećale (tablica 3).

U ramiprilskoj i losartanskoj skupini nakon 8 tjedana liječenja ustanovili smo statistički značajno smanjenje postotka bolesnika s NT-proBNP-om ≥ 200 pmol/l i značajno povećanje postotka bolesnika u Killip kategoriji I. Nakon 8 tjedana ustanovili smo beznačajne razlike u

ramiprilskoj i losartanskoj skupini u postotku bolesnika s EFLV-om ≥ 55 %, LVEDD-om ≥ 50 mm i PAI-1 ≥ 3,5 U/ml (tablica 4).

Konačno, nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika radomiziranih ramiprilom ili losartanom u terapiji kod otpusta iz bolnice (tablica 5).

Tablica 5. Medikamentno liječenje svih bolesnika sa STEMI-jem ramiprilom i losartanom kod otpusta iz bolnice

Terapija kod otpusta	**Svi bolesnici (n = 108)**	**Ramipril (n = 55)**	**Losartan (n = 53)**	**P**
ß-blokatori (%)	84 (77,78)	46 (83,64)	38 (71,70)	0,207
Amiodaron (%)	6 (5,61)	1 (1,82)	5 (9,62)	0,106
Diuretici (%)	16 (14,95)	6 (10,91)	10 (19,23)	0,350
Statini (%)	93 (86,11)	48 (87,27)	45 (84,91)	0,938
ASA (%)	105 (97,22)	53 (96,36)	52 (98,11)	1,000
Klopidogrel	24 (36,36)	13 (38,24)	11 (34,38)	0,934
Prasugrel	36 (54,55)	18 (52,94)	18 (56,25)	1,000
Tikagrelol	6 (9,09)	3 (8,82)	3 (9,38)	1,000

Legenda: ASA – acetilsalicilna kiselina

Kod odlaska iz bolnice prosječna doza ramiprila bila je 4,01 mg i losartana 37,75 mg.

5.2. Rezultati praćenja bolesnika sa STEMI-jem u razdoblju od 6 mjeseci

Od 108 bolesnika, praćenih 8 tjedana, 55 bolesnika sa STEMI-jem produljilo je liječenje do 6 mjeseci. Osnovne kliničke karakteristike ovih 55 bolesnika navedene su u tablici 6 i na slici 6. 55 bolesnika, kod kojih se nastavilo liječenje čak 6 mjeseci, imalo je prosječnu starost 58,69 godina, njihov indeks tjelesne mase bio je 27,36 kg/cm, prosječna vrijednost troponina I kod prijma iznosila je 3,98 µg/l, najviša vrijednost troponina I tijekom liječenja 45,3 µg/l, prosječna

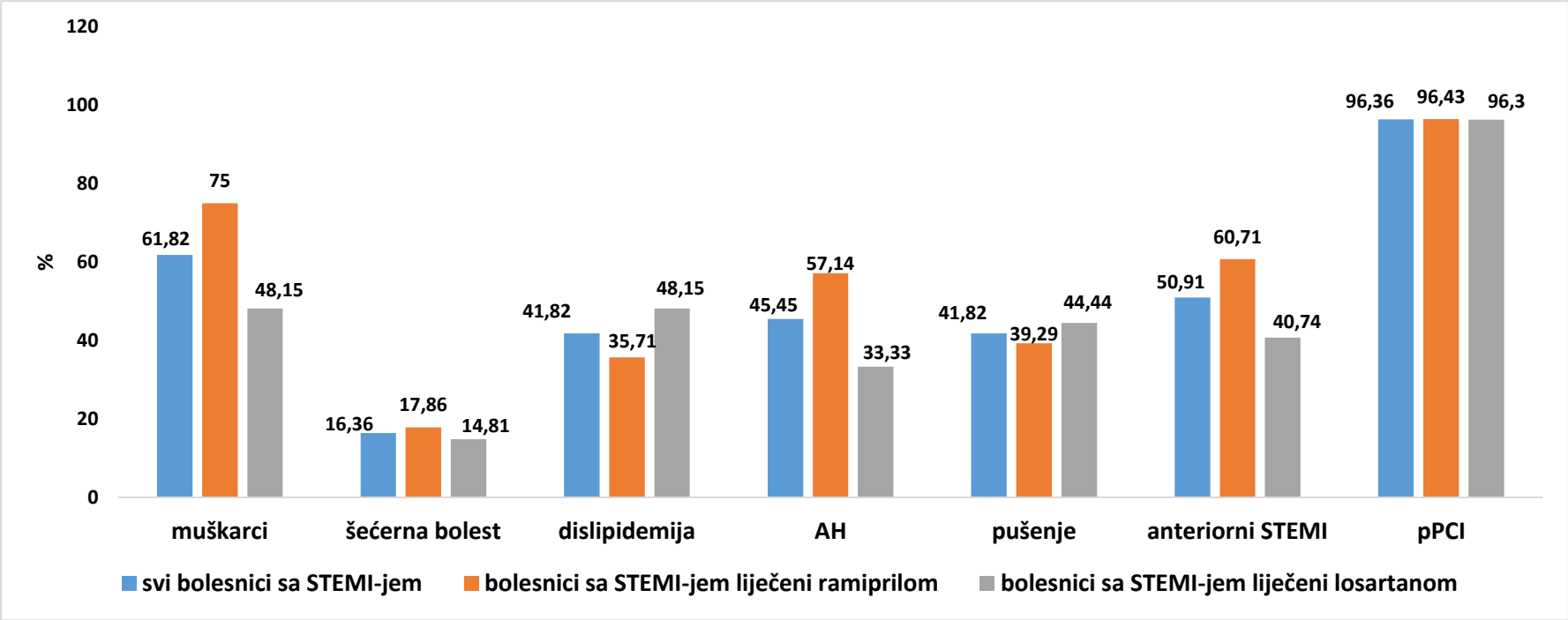
vrijednost prijamnog kreatinina 72,07 µmol/l, a maksimalna prosječna vrijednost kreatinina tijekom liječenja 79,45 µmol/l.

Tablica 6. Osnovni demografski, klinički i laboratorijski podatci bolesnika sa STEMI-jem praćenih 6 mjeseci

Prosjek (SD)	**Svi bolesnici (n = 55)**	**Ramipril (n = 28)**	**Losartan (n = 27)**	**P**
Dob (godine)	58,69 (9,86)	59,07 (11,21)	58,30 (8,43)	0,773
Indeks tjelesne mase	27,36 (4,27)	26,93 (3,42)	27,81 (5,04)	0,451
Troponin I kod prijma (µg/l)	3,98 (8,10)	4,57 (8,50)	3,37 (7,76)	0,500
Maksimalni troponin I (µg/l)	45,3 (38.5)	42,2 (37,7)	48,4 (39,9)	0,553
Kreatinin kod prijma (µmol/l)	72,07 (15,22)	72,46 (14,47)	71,67 (16,22)	0,848
Maksimalni kreatinin (µmol/l)	79,45 (27,79)	77,86 (16,50)	81,11 (36,28)	0,893

61,82 % bolesnika bili su muškarci, šećernu bolest imalo je 16,36 %, arterijsku hipertenziju 5,45 % i dislipidemiju 41,82 % bolesnika. Među bolesnicima, 41,82 % bilo je aktivnih pušača, STEMI prednje stijenke bio je prisutan u 50,91 % bolesnika, 96,36 % bolesnika bilo je liječeno pPCI-jem. Kategorija I. prema Killipovoj klasifikaciji bila je prisutna kod prijma u 94,55 %, a kategorija II. u 5,45 % bolesnika (slika 5, tablica 7). Nijedan bolesnik nije imao teže oblike akutnoga zatajenja srca (kategorija III. ili IV. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji).

Slika 6. Osnovne karakteristike 55 bolesnika sa STEMI-jem liječenih ramiprilom i losartanom



Legenda: AH – arterijska hipertenzija; pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija

Kod 55 bolesnika sa STEMI-jem vrijednosti NT-proBNP-a, PAI-1, EFLV-a, LVEDD-a i profila lipida prije randomizacije, nakon 8 tjedana i 6 mjeseci liječenja navedene su u tablici 7. Kod 55 bolesnika nakon 8 tjedana i 6 mjeseci liječenja statistički značajno snizila se prosječna vrijednost NT-proBNP-a, a vrijednost ukupnoga i LDL kolesterola snizila se značajno samo u prvih 8 tjedana liječenja. Produljenje liječenja do 6 mjeseci nije vodilo do daljnjih značajnih razlika u prosječnim vrijednostima ukupnoga i LDL kolesterola. Prosječne vrijednosti PAI-1, LVEDD-a, ukupnoga i LDL kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola nisu se bitno promijenile tijekom 6 mjeseci, ni tijekom 8 tjedana (tablica 7). Prosječna vrijednost EFLV-a nakon 6 mjeseci kod 55 bolesnika značajno se povećala u usporedbi s EFLV-om prije liječenja (tablica 7).

Više od 90 % bolesnika već je kod prijma bilo u kategoriji I. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji, a nakon 6 mjeseci svi bolesnici (tablica 8).

Kod bolesnika koji su produljili liječenje do 6 mjeseci, NTproBNP bio je veći od 200 pmol/l prije početka liječenja kod 48,1 %, nakon 8 tjedana ovaj postotak značajno se snizio na 5,56 % i nakon 6 mjeseci postigao 1,85 % (tablica 8). Postotak bolesnika s EFLV-om ≥ 55 %, koji je bio oko 50 % prije početka liječenja, smanjio se beznačajno nakon 8 tjedana na 46,3 %, a nakon 6 mjeseci normalne vrijednosti EFLV-a bile su postignute čak u 74,1 % bolesnika ($p < 0,005$). Postotak bolesnika s vrijednostima PAI-1 ≥ 3,5 U/ml nakon 6 mjeseci nije se značajno promijenio (tablica 8).

Od svih 55 (100 %) bolesnika pri otpustu iz bolnice, osim ramiprila ili losartana i ASA-e, 78,18 % primalo je terapiju ß-blokatorima, 7,27 % terapiju diureticima, 3,85 % terapiju amiodaronom, 63,64 % terapiju prasugrelom, 25,45 % terapiju klopidogrelom, 10,91 % terapiju tikagrelorom i statine je primalo 100 % bolesnika (tablica 9).

Između ramiprilske i losartanske skupine bolesnika, koji su bili liječeni 6 mjeseci, nismo ustanovili značajne razlike u demografskim, kliničkim i laboratorijskim podatcima (tablica 6, slika 6, tablica 7, tablica 8). Prosječne vrijednosti NT-proBNP-a, PAI-1, EFLV-a, LVEDD-a i profila lipida bile su slične između ramiprilske i losartanske skupine kod prijma, nakon 8 tjedana i nakon produžetka liječenja do 6 mjeseci (tablica 7).

U ramiprilskoj, pa i losartanskoj skupini, statistički značajno snizile su se prosječne vrijednosti NT-proBNP-a već nakon 8 tjedana liječenja, a daljnjim liječenjem prosječne vrijednosti NT-proBNP-a bile su nakon 6 mjeseci dodatno signifikantno manje (tablica 7). U ramiprilskoj i losartanskoj skupini značajno se smanjila prosječna vrijednost ukupnoga i LDL kolesterola u prvih 8 tjedana liječenja. Prosječne vrijednosti ukupnoga i LDL kolesterola nakon 6 mjeseci bile su slične onima nakon 8 tjedana liječenja, a signifikantno manje u komparaciji s bazalnim vrijednostima (tablica 7). U ramiprilskoj i losartanskoj skupini 6-mjesečno liječenje nije dovodilo do dodatnih signifikantnih promjena u prosječnim vrijednostima EFLV-a, LVEDD-a, PAI-1, triglicerida, HDL kolesterola.

U ramiprilskoj i losartanskoj skupini nakon 6 mjeseci svi bolesnici bili su u kategoriji I. prema Killip-Kimballovoj klasifikaciji. U ramiprilskoj i losartanskoj skupini postotak bolesnika s NT-proBNP-om ≥ 200 pmol/l signifikantno se smanjio već u prvih 8 tjedana, a daljnja sniženja nisu bila signifikantna s obzirom na vrijednosti kod prve kontrole (nakon 8 tjedana) (tablica 8). U ramiprilskoj i losartanskoj skupini nakon 6 mjeseci postotak bolesnika s EFLV-om ≥ 55 % snizio se najprije nesignifikantno (u prvih 8 tjedana), a nakon 6 mjeseci s obzirom na vrijednosti kod prve kontrole (nakon 8 tjedana) postotak bolesnika signifikantno se povećao u ramiprilskoj skupini, a nesignifikantno u losartanskoj skupini (tablica 8). U ramiprilskoj skupini postotak bolesnika s PAI-1 ≥ 3,5 U/ml nesignifikantno se snizio nakon 6 mjeseci, a u losartanskoj skupini nesignifikantno se povećao (tablica 8).

Tablica 7. Promjene vrijednosti NT-proBNP-a, EFLV-a, PAI-1, LVEDD-a i profila lipida bolesnika sa STEMI-jem i usporedba bolesnika liječenih ramiprilom i losartanom tijekom 8 tjedana i nakon 6 mjeseci

Prosjek (SD)	**Svi bolesnici (n = 55)**	**Ramipril (n = 28)**	**Losartan (n = 27)**	**P**
NT-pro BNP (pmol/l)				
Prije liječenja	222,39 (189,08)*♥	211,71 (181,12)*♥	233,88 (200,25)*♥	0,716
Nakon 8 tjedana	77,98 (84,96)*♦	69,04 (67,34)*♦	86,92 (100,06)*♦	0,762
Nakon 6 mjeseci	40,26 (56,10)♥♦	29,55 (21,40)♥♦	50,96 (75,62)♥♦	0,354
EFLV (%)				
Prije liječenja	53,51 (9,14)♥	53,46 (9,41)	53,55 (9,03)	0,971
Nakon 8 tjedana	53,96 (8,40)	53,81 (7,10)	54,11 (9,67)	0,703
Nakon 6 mjeseci	56,80 (8,26)♥	57,00 (8,13)	56,59 (8,54)	0,455
LVEDD (mm)				
Prije liječenja	47,45 (5,77)	47,12 (5,83)	47,81 (5,78)	0,653
Nakon 8 tjedana	47,65 (5,28)	47,71 (5,06)	47,59 (5,60)	0,933
Nakon 6 mjeseci	48,09 (6,15)	47,96 (5,10)	48,22 (7,19)	0,879
PAI-1 aktivnost (U/ml)				
Prije liječenja	2,85 (2,13)	2,59 (2,15)	3,10 (2,11)	0,408
Nakon 8 tjedana	2,55 (2,07)	2,41 (1,98)	2,70 (2,20)	0,649
Nakon 6 mjeseci	2,78 (1,89)	2,43 (1,85)	3,15 (1,90)	0,163
Trigliceridi (mmol/l)				
Prije liječenja	1,67 (2,25)	1,90 (3,05)	1,44 (0,82)	0,438
Nakon 8 tjedana	1,54 (0,95)	1,76 (1,21)	1,32 (0,50)	0,196
Nakon 6 mjeseci	1,42 (0,60)	1,50 (0,62)	1,34 (0,57)	0,394

Kolesterol (mmol/l)				
Prije liječenja	5,34 (1,24)*♥	5,08 (1,16)*♥	5,61 (1,27)*♥	0,110
Nakon 8 tjedana	3,57 (0,91)*	3,54 (1,02)*	3,61 (0,80)*	0,797
Nakon 6 mjeseci	3,76 (0,73)♥	3,72 (0,76)♥	3,80 (0,71)♥	0,642
LDL kolesterol (mmol/l)				
Prije liječenja	3,67 (1,07)*♥	3,38 (0,97)*♥	3,97 (1,11)*♥	0,083
Nakon 8 tjedana	1,97 (0,71)*	1,95 (0,81)*	2,00 (0,60)*	0,448
Nakon 6 mjeseci	2,05 (0,52)♥	2,04 (0,55)♥	2,06 (0,50)♥	0,890
HDL kolesterol (mmol/l)				
Prije liječenja	1,13 (0,28)	1,11 (0,23)	1,16 (0,33)	0,501
Nakon 8 tjedana	1,19 (0,34)	1,13 (0,26)	1,24 (0,40)	0,257
Nakon 6 mjeseci	1,24 (0,31)	1,18 (0,26)	1,30 (0,36)	0,241

Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula; HDL kolesterol – kolesterol visoke lipoproteinske gustoće; LDL kolesterol – kolesterol niske lipoproteinske gustoće; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; LVEDD – dimenzija lijevog ventrikula na kraju dijastole; * – statistički značajna razlika između vrijednosti kod prijma i vrijednosti nakon 8 tjedana ($p < 0,05$); ♥ – statistički značajna razlika između vrijednosti kod prijma i vrijednosti nakon 6 mjeseci ($p < 0,05$); ♦ – statistički značajna razlika između vrijednosti nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci liječenja ($p < 0,05$)

Tablica 8. Promjene Killipovih kategorija, vrijednosti NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l, EFLV-a ≥ 55 %, PAI-1 ≥ 3,5 U/ml i LVEDD-a ≥ 50 mm bolesnika sa STEMI-jem i usporedba učinka liječenja ramiprilom i losartanom nakon 8 tjedana i 6 mjeseci liječenja.

N (%)	**Svi bolesnici (n = 55)**	**Ramipril (n = 28)**	**Losartan (n = 27)**	**P**
Killip I.				
Prije liječenja	52 (94,55)	26 (92,86)	26 (96,3)	1,000
Nakon 8 tjedana	54 (98,18)	27 (96,43)	27 (100)	1,000
Nakon 6 mjeseci	55 (100)	28 (100)	27 (100)	1,000
Killip II.				
Prije liječenja	3 (5,45)	2 (7,14)	1 (3,7)	1,000
Nakon 8 tjedana	1 (1,82)	1 (3,57)	0	1,000
Nakon 6 mjeseci	0	0	0	1,000
Killip III.				
Prije liječenja	0	0	0	1,000
Nakon 8 tjedana	0	0	0	1,000
Nakon 6 mjeseci	0	0	0	1,000
NT-pro BNP ≥ 200 pmol/l				
Prije liječenja	26 (48,1)*♥	14 (50,0)*♥	12 (46,1)*♥	0,992
Nakon 8 tjedana	3 (5,56)*	1 (3,70)*	2 (7,41)*	1,000
Nakon 6 mjeseci	1 (1,85)♥	0♥	1 (3,70)♥	1,000
EFLV ≥ 55 %				
Prije liječenja	28 (50,9)♥	8 (33,30)	15 (55,6)	0,684
Nakon 8 tjedana	25 (46,3)♦	9 (32,14)	14 (51,8)	0,585
Nakon 6 mjeseci	40 (74,1)♥♦	7 (25,00)	19 (70,4)	0,756
PAI-1 ≥ 3,5 U/ml				
Prije liječenja	16 (32,65)	11 (39,3)	8 (32,00)	0,837

Nakon 8 tjedana	19 (34,55)	11 (39,3)	10 (37,04)	0,922
Nakon 6 mjeseci	19 (35,19)	10 (35,7)	12 (46,15)	0,180
LVEDD ≥ 50 mm				
Prije liječenja	24 (43,6)		13 (48,1)	0,591
Nakon 8 tjedana	21 (38,2)		10 (37)	1,000
Nakon 6 mjeseci	21 (38,2)		11 (40,7)	0,785

Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula ; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; LVEDD – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; * – statistički značajna razlika između prijamne vrijednost i vrijednosti nakon 8 tjedana ($p < 0,05$); ♥ – statistički značajna razlika između prijamne vrijednosti i vrijednosti nakon 6 mjeseci ($p < 0,05$); ♦ – statistički značajna razlika između vrijednosti nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci liječenja ($p < 0,05$)

Tablica 9. Medikamentno liječenje bolesnika sa STEMI-jem i usporedba liječenih ramiprilom i losartanom kod otpusta iz bolnice

Terapija kod otpusta	**Svi bolesnici (n = 55)**	**Ramipril (n = 28)**	**Losartan (n = 27)**	**P**
ASA (%)	55 (100)	24 (100)	27 (100)	NS
ß-blokatori (%)	43 (78,18)	24 (85,71)	19 (70,37)	0,293
Amiodaron (%)	1 (1,85)	0	1 (3,85)	0,481
Diuretici (%)	4 (7,27)	2 (7,14)	2 (7,41)	1,000
Statini (%)	55 (100)	28 (100)	27 (100)	NS
Klopidogrel	14 (25,45)	8 (28,57)	6 (10,91)	0,919
Prasugrel	35 (63,64)	17 (60,71)	18 (66,67)	0,919
Tikagrelol	6 (10,91)	3 (10,71)	3 (11,11)	0,919

Legenda: ASA – acetilsalicilna kiselina

Konačno, nismo potvrdili statistički značajne razlike između bolesnika randomiziranih ramiprilom ili losartanom u terapiji kod otpusta iz bolnice (tablica 9).

Pri otpustu iz bolnice prosječna doza ramiprila bila je 2,77 mg i losartana 42,31 mg.

5.3. Usporedba promjene testiranih parametara između ramiprilske i losartanske skupine tijekom 8 tjedana i 6 mjeseci u univarijantnome modelu linearne regresije

Univarijantnim modelom linearne regresije testirali smo utjecaj liječenja losartana u odnosu na ramipril tijekom vremena (8 tjedana i 6 mjeseci) na pojedinačne testirane parametre. Ustanovili smo beznačajnu razliku u praćenim parametrima između ramiprilske i losartanske skupine (tablica 10). Kada smo testiranje prilagodili varijablama starost, spol i lokalizacija STEMI-ja, koje su bile u deskriptivnoj statistici značajno različite između ramiprila i losartana, ustanovili smo da je liječenje losartanom u usporedbi s ramiprilom značajno utjecalo jedino na LVEDD (tablica 11).

Tablica 10. Utjecaj vremena mjerenja (kod prijma, nakon 8 tjedana, nakon 6 mjeseci) i terapije (ramipril ili losartan) na kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika ocijenjene statističkim modelom linearne regresije

Varijabla u modelu	**Koeficijent regresije**	**95 %-tni IP**	**P**
NT-proBNP			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-121,3	-171,0; -71,5	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-179,8	-242,2; -117,3	< 0,001*
Terapija (losartan)	26,9	-34,5; 88,4	0,387
EFLV			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	0,16	-2,4; 2,7	0,903
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	2,49	-0,8; 5,8	0,140
Terapija (losartan)	-1,38	-5,4; 2,6	0,495
LVEDD			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	1,56	0,53; 2,58	0,003*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	0,85	-45; 2,15	0,201
Terapija (losartan)	0,88	-1,22; 2,98	0,409
Ukupni kolesterol			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-1,49	-1,7; -1,29	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-1,56	-1,81; -1,30	< 0,001*
Terapija (losartan)	0.06	-0,37; 0,49	0,771
HDL kolesterol			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,00	-0,07; 0,06	0,979
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	0,06	-0,02; 0,14	0,134
Terapija (losartan)	0,03	-0,09; 0,14	0,660

Trigliceridi			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,36	-0,66; -0,05	0,025*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-0,48	-0,86; -1,10	0,014*
Terapija (losartan)	-0,05	-0,60; 0,50	0,867
LDL kolesterol			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-1,34	-1,53; -1,15	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-1,52	-1,75; -1,29	< 0,001*
Terapija (losartan)	0,06	-0,30; 0,43	0,7289
PAI-1			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,40	-0,84; 0,03	0,072
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-0,02	-0,57; 0,54	0,957
Terapija (losartan)	0,50	-0,10; 1,10	0,104

Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; LVEDD – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; HDL kolesterol – kolesterol visoke lipoproteinske gustoće; LDL kolesterol – kolesterol niske lipoproteinske gustoće; IP – interval pouzdanosti

Tablica 11. Utjecaj vremena mjerenja (kod prijema, nakon 8 tjedana, nakon 8 mjeseci) i terapije (ramipril, losartan) na kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika, ocijenjene statističkim modelom linearne regresije, prilagođenim starosti, spolu i lokaciji infarkta miokarda

Varijabla u modelu i vrijeme	**Koeficijent regresije**	**95 %-tni IP**	**P**
NT-proBNP			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-121,09	-169,65; -72,53	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-188,91	-249,23; -128,59	< 0,001*
Terapija (losartan)	30,47	-25,28; 86,22	0,287
EFLV			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	0,09	-2,52; 2,70	0,948
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	2,53	-0,79; 5,85	0,137
Terapija (losartan)	-3,25	-7,06; 0,55	0,097
LVDD			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	1,56	0,52; 2,59	0,004*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	0,87	-0,43; 2,18	0,192
Terapija (losartan)	1,84	0,35; 3,34	0,018*
Ukupni kolesterol			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-1,49	-1,69; -1,29	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-1,55	-1,81; -1,30	< 0,001*
Terapija (losartan)	-0,07	-0,45; 0,31	0,707
HDL kolesterol			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,00	-0,07; 0,06	0,965
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	0,06	-0,02; 0,14	0,145
Terapija (losartan)	-0,01	-0,13; 0,11	0,881
LDL kolesterol			

Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-1,34	-1,52; -1,15	< 0,001*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-1,52	-1,74; -1,29	< 0,001*
Terapija (losartan)	-0,08	-0,39; 0,23	0,601
Trigliceridi			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,35	-0,66; -0,04	0,028*
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-0,46	-0,84; -0,08	0,019*
Terapija (losartan)	-0,12	-0,57; 0,33	0,609
PAI-1			
Vrijeme (nakon 8 tjedana)	-0,41	-0,85; 0,02	0,065
Vrijeme (nakon 6 mjeseci)	-0,00	-0,55; 0,54	0,986
Terapija (losartan)	0,34	-0,25; 0,93	0,262

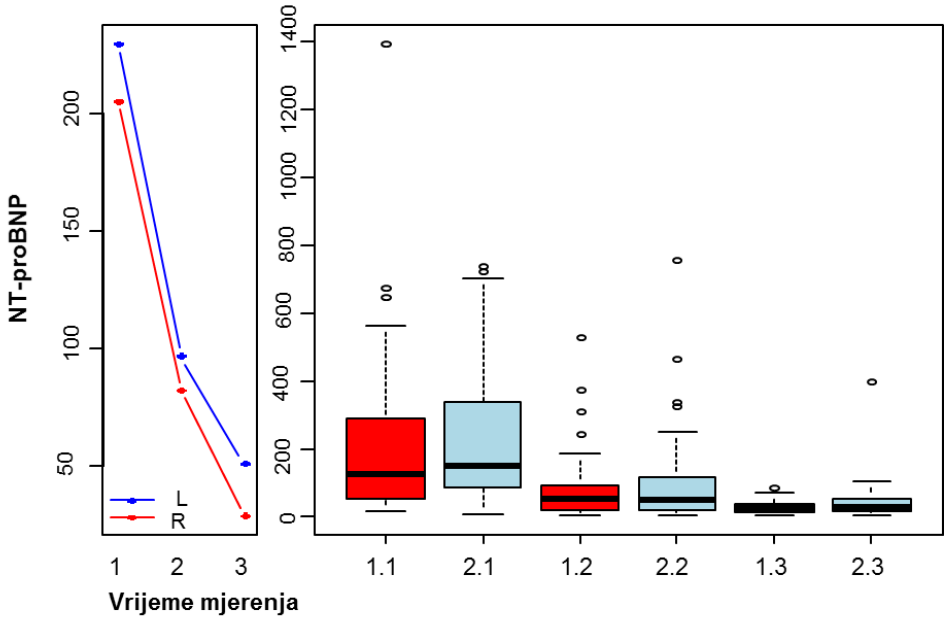
Legenda: NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; EFLV – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena tip 1; LVEDD, – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; HDL kolesterol – kolesterol visoke lipoproteinske gustoće; LDL kolesterol – kolesterol niske lipoproteinske gustoće; IP, interval pouzdanosti; * – statistički značajna razlika (p < 0,05)

Grafički prikaz pojedinačnih interakcija i kvantila među vrijednostima testiranih parametara, vremena i vrste liječenja (ramipril ili losartan) dobiven univarijantnim modelom predstavljen je na slici 7, slici 8, slici 9, slici 10, slici 11, slici 12, slici 13 i slici 14.

Prosječna vrijednost NT-proBNP-a (slika 7) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,387). Bez obzira na terapiju prosječna vrijednost NT-proBNP-a nakon 8 tjedana bila je za 121,3 jedinica (95 %-tni IP: -71,5; -171,0 jedinica) i nakon 6 mjeseci za 179,8 jedinica (95 %-tni IP: -117,3; -242,2 jedinica) manja nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 121,3 jedinicu (95 %-tni IP: -171,4; -71,1) manju vrijednost NT-proBNP-a nego kod prijma i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 179,8 jedinica (95 %-tni IP: -242,7; -116,8

jedinica) manju vrijednost NT-proBNP-a nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 132,2 jedinica (95 %-tni IP: -183,3; -81,1 jedinica) manju vrijednost NT-proBNP-a nego kod prijma, a i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 176,4 jedinica (95 %-tni IP: -240,9; -111,9 jedinica) manju vrijednost NT-proBNP-a nego kod prijma. U objema tretiranim skupinama zapaženo je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti NT-proBNP-a nakon osmotjedne i šestomjesečne terapije ($p < 0,001$).

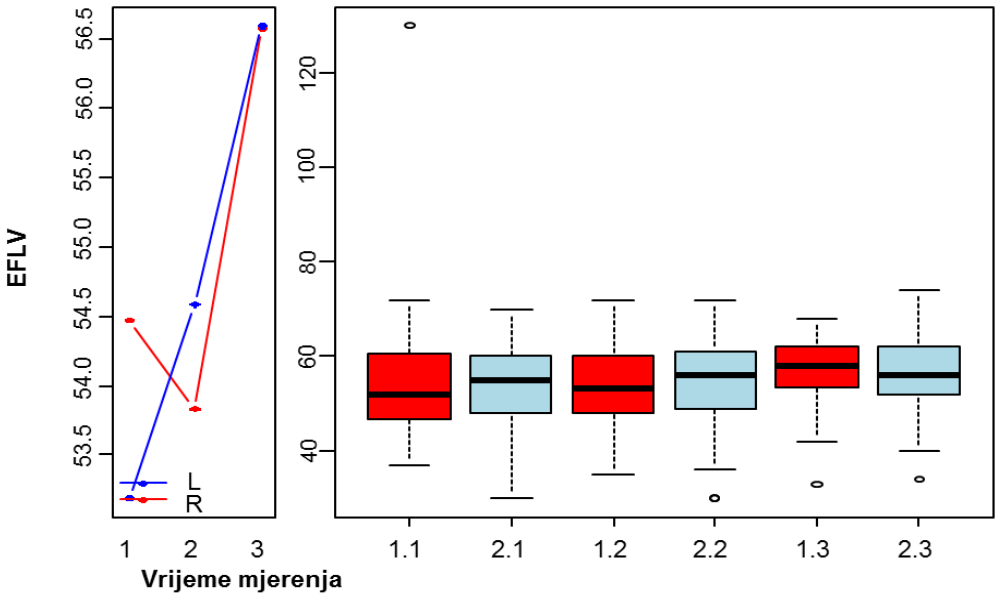
Slika 7. Prikaz interakcija između vrijednosti NT-proBNP-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; NT-proBNP – N-terminalni dio moždanoga natriuretskog peptida; 1.1. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih

ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost NT-proBNP-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Slika 8. Prikaz interakcija između vrijednosti EFLV-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom

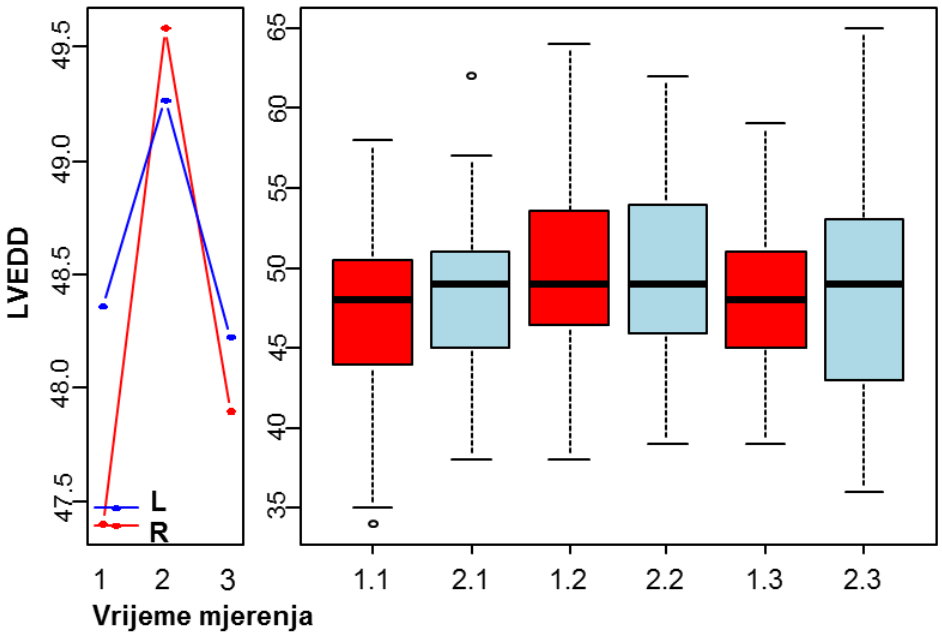


Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; EFLV – ejekcijska frakcija lijevoga ventrikula; 1.1. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost EFLV-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost EFLV-a (slika 8) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala ($p = 0,495$). Bez obzira na terapiju prosječna vrijednost EFLV-a nakon 8 tjedana bila je za 0,16 jedinica (95 %-tni IP: -2,4; 2,7 jedinica) i nakon 6 mjeseci za 2,49 jedinica (95 %-tni IP: -0,8; 5,8 jedinica) veća nego kod prijma.

Bolesnici liječeni ramiprilom nakon 8 tjedana u prosjeku su imali za 0,16 jedinica (95 %-tni IP:-2,4; 2,76 jedinica) veću prosječnu vrijednost EFLV-a i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 2,49 jedinica (95 %-tni IP: -0,8; 5,8 jedinica) veću prosječnu vrijednost EFLV-a nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 1,40 jedinica (95 %-tni IP:-1,2;4,0 jedinica) veću prosječnu vrijednost EFLV-a i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 3,44 jedinica (95 %-tni IP: 0,1;6,8 jedinica) veću prosječnu vrijednost EFLV-a nego kod prijma. U losartanskoj skupini postojao je statistički značajan porast EFLV-a nakon 6 mjeseci u odnosu na EFLV kod prijma (p = 0,046).

Slika 9. Prikaz interakcija između vrijednosti LVEDD-a, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom

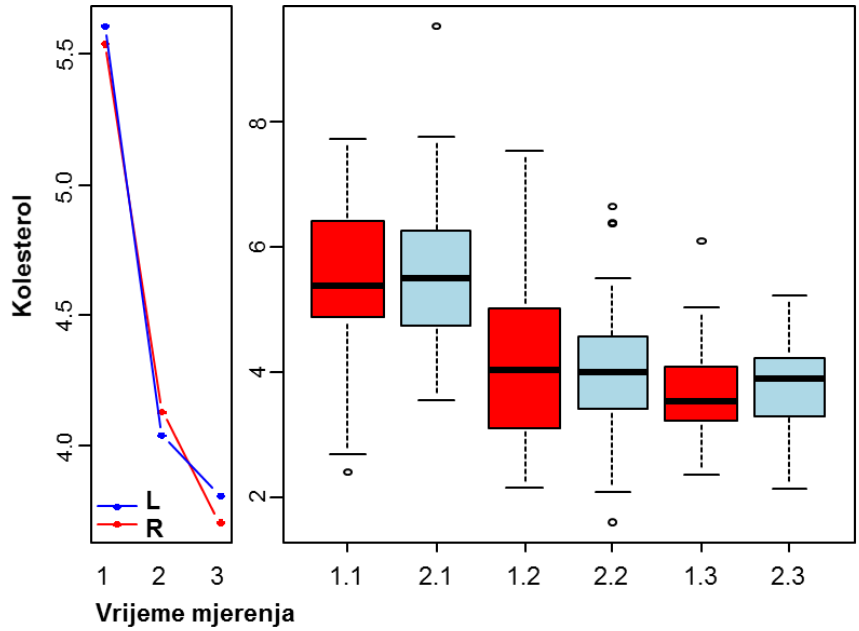


Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; LVEDD – dimenzija lijevoga ventrikula na kraju dijastole; 1.1. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana;

1.3. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost LVEDD-a u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost LVEDD-a (slika 9) i bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,764). Bez obzira na terapiju prosječna vrijednost LVEDD-a nakon 8 tjedana bila je za 1,56 jedinica (95 %-tni IP: 0,5; 2,58 jedinica) i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,85 jedinica (95 %-tni IP: -0,4; 2,1 jedinica) veća nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 2,18 jedinica (95 %-tni IP: 0,7; 3,6 jedinica) veću prosječnu vrijednost LVEDD-a, a nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,08 jedinica (95 %-tni IP: -0,7; 2,9 jedinica) veću prosječnu vrijednost LVEDD-a nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,91 jedinica (95 %-tni IP:-0,6;2,4 jedinica) veću prosječnu vrijednost LVEDD-a i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,61 jedinica (95% IP: -1,3; 2,5 jedinica) veću prosječnu vrijednost LVEDD-a nego kod prijma. U ramiprilskoj skupini zapaženo je statistički značajno povećanje LVEDD-a (p = 0,003) nakon 8 tjedana terapije u odnosu na LVEDD kod prijma.

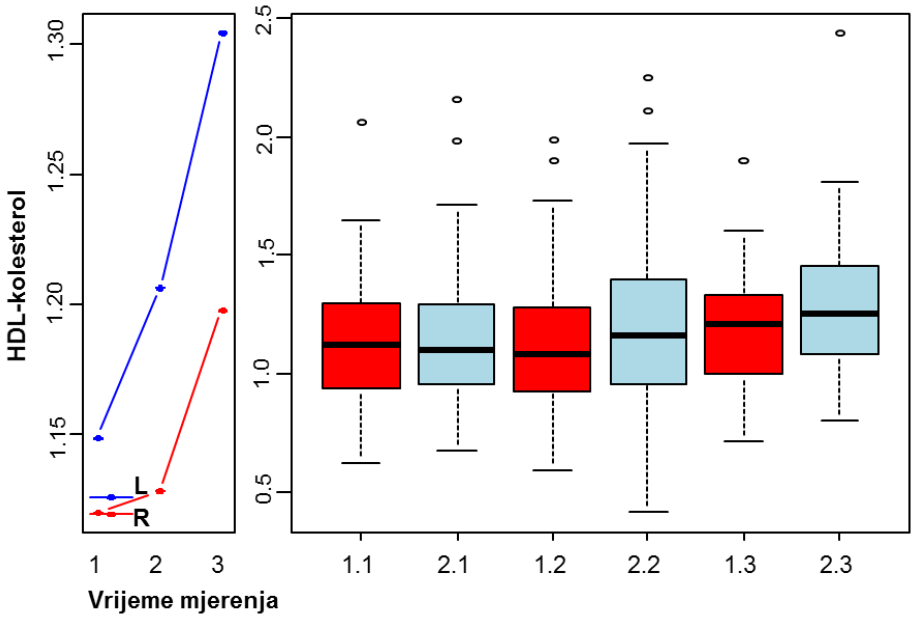
Slika 10. Prikaz interakcija između vrijednosti ukupnoga kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; 1.1. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost ukupnoga kolesterola (slika 10) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,774). Bez obzira na terapiju prosječna vrijednost ukupnoga kolesterola nakon 8 tjedana bila je za 1,49 jedinica (95 %-tni IP: -1,7; -1,3 jedinica) manja i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,56 jedinica (95 %-tni IP: -1,8; -1,3 jedinica) manja nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 1,39 jedinica (95 %-tni IP: -1,7; -1,1 jedinica) manju prosječnu vrijednost ukupnoga kolesterola i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,46 jedinica (95 %-tni IP: -1,81; -1,1 jedinica) manju prosječnu vrijednost ukupnoga kolesterola nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 1,6 jedinica (95 %-tni IP:-1,9; -1,3 jedinica) manju prosječnu vrijednost ukupnoga kolesterola i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,66 jedinica (95 %-tni IP: -1,3; 2,5 jedinica) manju prosječnu vrijednost ukupnoga kolesterola nego kod prijma. U objema tretiranim skupinama zapaženo je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti ukupnoga kolesterola nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci terapije (p < 0,001).

Slika 11. Prikaz interakcija između vrijednosti HDL kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



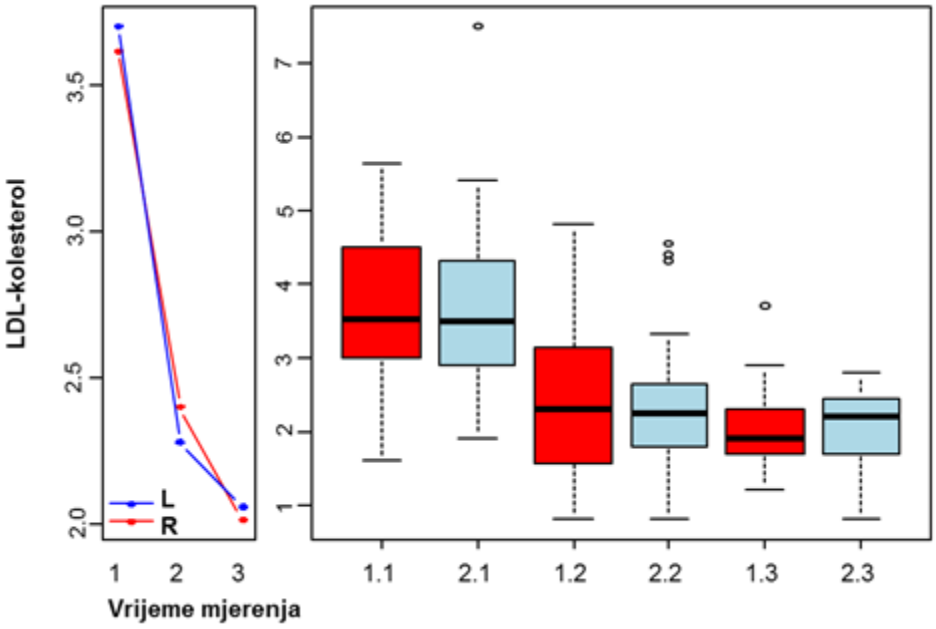
Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; HDL kolesterol – kolesterol visoke lipoproteinske gustoće; 1.1. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost HDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost HDL kolesterola (slika 11) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,660). Bez obzira na terapiju, prosječna vrijednost HDL kolesterola nakon 8 tjedana bila je za 0,00 jedinica (95 %-tni IP: -0,1; 0,1 jedinica) nepromijenjena i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,06 jedinica (95 %-tni IP: -0,0; 0,1 jedinica) veća nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,00 (95 %-tni IP: -0,1; 0,1 jedinica) nepromijenjenu prosječnu vrijednost HDL kolesterola i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,06 jedinica (95 %-tni IP: -0,0;0,1 jedinica) veću prosječnu vrijednost HDL kolesterola nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,06 jedinica (95 %-tni IP: -0,0; 0,1 jedinica) veću prosječnu vrijednost HDL kolesterola i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,13 jedinica (95 %-tni IP: 0,0; 0,2 jedinica) veću prosječnu vrijednost HDL kolesterola nego kod prijma. U losartanskoj skupini zapaženo je statistički značajno povećanje prosječne vrijednosti HDL kolesterola nakon 6 mjeseci terapije u usporedbi s vrijednošću HDL kolesterola kod prijma (p = 0,002).

Prosječna vrijednost LDL kolesterola (slika 12) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,599). Bez obzira na terapiju, prosječna vrijednost LDL kolesterola nakon 8 tjedana bila je za 1,34 jedinica (95 %-tni IP: -1,5; -1,1 jedinica) manja i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,53 jedinica (95 %-tni IP: -1,7; -1,3 jedinica) manja nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u

prosjeku za 1,22, a nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,40 jedinica (95 %-tni IP: -1,7; -1,1 jedinica) manju prosječnu vrijednost LDL kolesterola nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom nakon 8 tjedana imali su u prosjeku za 1,46 jedinica (95 %-tni IP:-1,7; -1,2 jedinica) manju prosječnu vrijednost LDL kolesterola i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 1,65 jedinica (95 %-tni IP: -2,0; -1,3 jedinica) manju prosječnu vrijednost LDL kolesterola nego kod prijma. U objema tretiranim skupinama zapaženo je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti LDL kolesterola nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci terapije ($p < 0,001$).

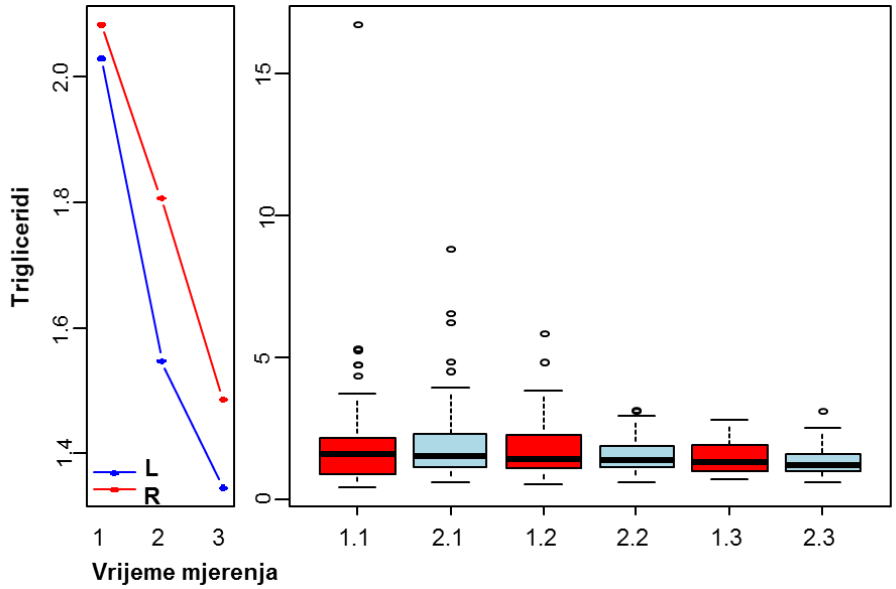
Slika 12. Prikaz interakcija između vrijednosti LDL kolesterola, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; LDL kolesterol – kolesterol niske lipoproteinske gustoće ; 1.1. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih

ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost LDL kolesterola u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

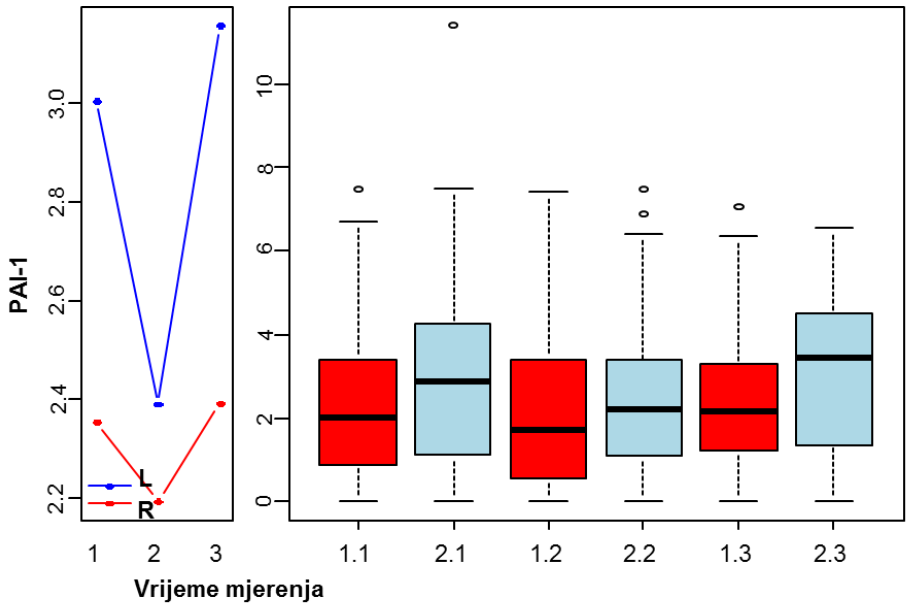
Slika 13. Prikaz interakcija između vrijednosti triglicerida, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; 1.1. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost triglicerida u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost triglicerida (slika 13) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,621). Bez obzira na terapiju, prosječna vrijednost triglicerida nakon 8 tjedana bila je za 0,36 jedinica (95 %-tni IP: -0,7; -0,0 jedinica) manja i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,48 jedinica (95 %-tni IP: -0,9; -0,1 jedinica) manja nego kodprijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,26 jedinica (95 %-tni IP: -0,7; 0,2 jedinica) manju prosječnu vrijednost triglicerida i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,51 jedinica (95 %-tni IP: -1,0; 0,0 jedinica) manju prosječnu vrijednost triglicerida nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,45 jedinica (95 %-tni IP:-0,9; -0,0 jedinica) manju prosječnu vrijednost triglicerida i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,45 jedinica (95 %-tni IP: -1,1; 0,1 jedinica) manju prosječnu vrijednost triglicerida nego kod prijma. U losartanskoj skupini zapaženo je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti triglicerida nakon 8 tjedana terapije u odnosu na prosječnu vrijednost triglicerida kod prijma (p = 0,046).

Slika 14. Prikaz interakcija između vrijednosti PAI-1, vremena i vrste liječenja (ramipril, losartan) univarijantnim statističkim modelom



Legenda: 1 – vrijeme kod prijma; 2 – vrijeme nakon 8 tjedana; 3 – vrijeme nakon 6 mjeseci; L – losartan; R – ramipril; PAI-1 – plazminogen aktivatora inhibitora tip 1; 1.1. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih ramiprilom kod prijma; 2.1. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih losartanom kod prijma; 1.2. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 8 tjedana; 2.2. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 8 tjedana; 1.3. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih ramiprilom nakon 6 mjeseci; 2.3. – prosječna vrijednost PAI-1 u skupini bolesnika liječenih losartanom nakon 6 mjeseci

Prosječna vrijednost PAI-1 (slika 14) bolesnika liječenih ramiprilom i bolesnika liječenih losartanom u prosjeku nije se bitno razlikovala (p = 0,104). Bez obzira na terapiju, prosječna vrijednost PAI-1 nakon 8 tjedana bila je za 0,40 jedinica (95 %-tni IP: -0,8; 0,0 jedinica) manja i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,02 jedinica (95 %-tni IP: -0,6; 0,5 jedinica) manja nego kod prijma. Bolesnici liječeni ramiprilom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,16 jedinica (95 %-tni IP: -0,8; 0,5 jedinica) manju prosječnu vrijednost PAI-1 i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,03 jedinica (95 %-tni IP: -0,8; 0,7 jedinica) manju prosječnu vrijednost PAI-1 nego kod prijma. Bolesnici liječeni losartanom imali su nakon 8 tjedana u prosjeku za 0,65 jedinica (95 %-tni IP:-0,9; -0,0 jedinica) manju prosječnu vrijednost PAI-1 i nakon 6 mjeseci u prosjeku za 0,45 jedinica (95 %-tni IP: -1,3; -0,0 jedinica) manju prosječnu vrijednost PAI-1 nego kod prijma. U losartanskoj skupini zapaženo je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti PAI-1 aktivnosti nakon osmotjedne terapije u odnosu na prosječnu vrijednost kod prijma (p = 0,042).

6. RASPRAVA

Većina je bolesnika u našoj studiji prikazana kao nekomplicirani slučajevi akutnoga STEMI-ja s normalnom ili tek minimalno oštećenom funkcijom lijevoga ventrikula, koji su bili liječeni pretežno primjenom reperfuzijskoga liječenja, osobito pPCI-ja. Uočili smo slične učinke ramiprila i losartana nakon osmotjedne i šestomjesečne terapije na biljege zatajenja srca (NT-proBNP, EFLV, LVEDD), koji su donekle i odraz remodelacije srčanih šupljina, na biljeg endogene fibrinolize (PAI-1), koji predstavlja rizik za pojavu ponovne koronarne tromboze i na profil lipida kao biljeg aterosklerotskoga potencijala kod naših bolesnika sa STEMI-jem.

Razina NT-proBNP-a u serumu, ehokardiografska mjerenja (EFLV i LVEDD) i klinička klasifikacija prema Killip-Kimballu služili su nam kao biljezi zatajenja srca kod bolesnika nakon infarkta miokarda. Određivanjem ovih biljega u vremenskome smo slijedu pratili/uspoređivali učinak terapije (ramipril/losartan) i usto, na temelju razine NT-proBNP-a u serumu i krvnoga tlaka, prilagođavali dozu lijekova. Razina aktivnosti PAI-1 u plazmi služila nam je kao odraz endogenoga fibrinolitičkog potencijala i kao čimbenik rizika za pojavu ponovne koronarne tromboze i time reinfarkta miokarda.

Određivanjem razine aktivnosti plazmatskoga PAI-1 u vremenskom slijedu pratili smo i uspoređivali učinak terapije (ramipril/losartan). Profil lipida upotrebili smo kao opći čimbenik rizika za pojavu i progres ateroskleroze i time koronarne arterijske bolesti. Određivanjem razine lipida u vremenskome smo slijedu pratili /uspoređivali učinak kombinirane terapije (ramipril/losartan) i statina na razinu lipida.

Primjena ACE-I-ja nakon akutnoga infarkta miokarda indicirana je kod bolesnika sa sniženim EFLV-om (< 40 %) ili ranom pojavom znakova zatajenja srca, pa i kod bolesnika sa STEMI-jem s arterijskom hipertenzijom i/ili dijabetesom (2, 53). U slučajevima nepodnošenja ACE-I-ja preporučuje se terapija ARB-om (2, 53). Mišljenja o primjeni ACE-I-ja/ARB-a kod bolesnika nakon nekompliciranih STEMI-ja s normalnim ili tek minimalno oštećenim EFLV-om(a?) i/ili bez znakova zatajenja srca, još uvijek su različita (2, 53).

U ljudskome srcu alternativnim putom nastaje više od 75 % cjelokupnoga Ang II (69). Primjena ARB-a naspram ACE-I-ja teoretski bi zbog toga trebala potpunije blokirati učinke djelovanja Ang II.

Kliničke studije i metaanalize koje su uspoređivale kliničke učinke ACE-I-ja i ARB-a dovele su i do nekih proturječnih rezultata (132, 133). Tako su primjerice Strauss i Hall tvrdili da ACE-I predstavlja bolju zaštitu od kardiovaskularnih trombotskih zbivanja od ARB-a (134). Primjena ARB-a prema njihovim nalazima čak povećava rizik za ponovna koronarna zbivanja i moždani udar (134). Nasuprot tome, McDonald i suradnici sistematskim su pregledom – metaanalizom kliničkih studija ustanovili da terapija ARB-om ne povećava rizik za pojavu infarkta miokarda i moždanoga udara u usporedbi s placebom ili terapijom ACE-I-ja (135). Štoviše, eksperimentalne i kliničke studije upućuju na to da bi djelovanje angiotenzina II u središnjemu živčanom sustavu moglo biti cerebroprotektivno (135).

Kao mogući mehanizam cerebroprotektivnoga djelovanja kod ishemijskoga udara navodi se lokalna stimulacija AT-2R-a (136, 137). ARB blokadom AT-1R-a povećava ekspresiju AT-2R-a i usto ne smanjuju razinu angiotezina II, kao što to čine ACE-I i beta-blokatori (136, 137). Smatra se da je ovaj mehanizam među ostalim (povoljan učinak na glikemiju, antiagregacijski učinak, hipourikemičan učinak, sprečavanje rizika za atrijsku fibrilaciju) razlog da ARB uz istu razinu krvnoga tlaka bolje sprečava pojavu ishemijskoga udara u odnosu na druge antihipertenzive, uključujući i ACE-I (136, 137).

U našoj smo studiji, između brojnih ACE-I-ja, izabrali ramipril. Terapija ramiprilom kod bolesnika nakon STEMI-ja sa znakovima zatajenja srca učinkovita je u prevenciji remodelacije srčanoga mišića, sprečavanju zatajenja srca i snižavanju mortaliteta (138, 139). Uspoređivanjem ramiprila s ostalim generičkim ACE-I-jevima kod bolesnika nakon STEMI-ja ustanovljeno je značajno smanjenje hospitalnoga mortaliteta i niži stupanj pojave neželjenih koronarnih i cerebrovaskularnih događaja kod bolesnika liječenih ramiprilom u odnosu na bolesnike liječene ostalim ACE-I-jevima (140).

Losartan smo izabrali kao prototip ARB-a jer je kao prvi predstavnik nove skupine lijekova testiran u brojnim studijama, u kojima se pokazao djelotvornim uz nisku incidenciju nuspojava (141, 142). Usto, losartan je prvi predstavnik ARB-a koji je bio uspoređivan s ACE-I-jem (kaptopril) u studiji kod bolesnika nakon STEMI-ja (143). Iako studija nije potvrdila prednost losartana u usporedbi s kaptoprilom, ipak je ustanovila 20 %-tno sniženje relativnoga rizika smrtnoga ishoda kod terapije losartanom (143).

Endogena fibrinolitička aktivnost plazme određena je ravnotežom između tkivnoga aktivatora plazminogena (tPA) i inhibitora aktivatora plazminogena tipa 1 (PAI-1) (95, 96). Obje molekule nastaju u vaskularnome endotelu, a oštećenje endotela stijenke žila dovodi do neravnoteže uz sklonost trombozi. Osim u endotelu i stanicama glatkih mišića stijenke krvnih žila, PAI-1 nastaje uglavnom u adipoznom tkivu i jetri, a u velikome obujmu pohranjen je u trombocitima (102).

Ekspresija gena za PAI-1 regulirana je brojnim čimbenicima kao što su citokini, interleukini, endotoksini, hormoni (inzulin, kortizol, adrenalin), a posebice aktivacijom RAS-a (97, 103). Povećana razina Ang II stimulacijom AT-1R-a prouzročuje pojačanu ekspresiju gena za PAI-1, nakon čega slijedi povećana sekrecija i time povećana razina PAI-1 (102). Vezanjem PAI-1 s tPA-om nastaje inaktivan kompleks tPA/PAI-1 s posljedičnim smanjenjem fibrinolitičke aktivnost plazme (97 – 99). Aktivacije RAS-a dakle prouzročuju višak PAI-1, čime je poremećena endogena fibrinolitička aktivnost s posljedičnom sklonošću trombozi (97). Većina raspoloživih testova kod određivanja razine tPA-a zapravo mjeri tPA u kompleksu tPA/PAI-1 (slobodnoga tPA-a je malo jer se odmah nakon otpuštanja iz endotela veže u kompleks s PAI-1) (100 – 102). Zbog toga povećana razina PAI-1 i povećana razina tPA-a (tPA/PAI-1) upućuju na smanjenu endogenu fibrinolitičku aktivnost (101). Povećane razine PAI-1 i tPA-a u kompleksu znače povećan rizik za akutni infarkt miokarda kod muškarca i žena, a usto postoji povećan rizik za ponovni infarkt miokarda kod bolesnika koji su već pretrpjeli infarkt miokarda (99, 104).

Usporedbe učinka ARB-a i ACE-I-ja na razinu PAI-1 u kliničkim studijama dovele su do proturječnih rezultata (103 – 107). Kod interpretacije ovih rezultata potrebno je imati u vidu

činjenicu da između protokola studija postoje bitne razlike. Tako je u studiji normotenzivnih ljudi s izazvanom povećanom aktivnošću RAS-a putem sniženoga unosa soli primjena ACE-I-ja (quinaprila), a ne i ARB-a (losartana) snizila razinu PAI-1 (106). Kod bolesnika sa zatajenjem srca akutna primjena ARB-a (losartana) i ACE-I-ja (enalaprila) signifikantno je smanjila razinu PAI-1, ali je učinak bio izrazitiji kod losartana (105). Akutna primjena ARB-a (losartan) i ACE-I-ja (ramipril) kod bolesnika s hipertenzijom znatno je smanjila razinu PAI-1, ali je trajanje učinka bilo kraće kod losartana (107). Primjena ACE-I-ja (ramipril) kod bolesnika s infarktom srca prednje stijenke signifikantno je smanjila razinu PAI-1 nakon 2 tjedna terapije (108).

U našoj kliničkoj studiji ramipril i losartan imali su sličan učinak na prosječnu razinu aktivnosti PAI-1 nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci terapije. Statistički beznačajne razlike u prosječnoj vrijednosti PAI-1 bile su pronađene u ramiprilskoj i losartanskoj skupini, ali ipak su prosječne vrijednosti PAI-1 u ramiprilskoj skupini pokazivale konstantniji trend smanjenja sve do 6 mjeseci liječenja, a kod losartana samo u prvih 8 tjedana. Ove razlike bile su izrazitije u odvojenoj skupini od 55 bolesnika sa STEMI-jem, koji su produljili liječenje sve do 6 mjeseci i bili više od 90 % liječeni pPCI-jem. Kada smo primjenjivali univarijantni model interakcije između vrijednosti PAI-1, vremena i vrste liječenja (ramipril ili losartan), u losartanskoj skupini ustanovili smo statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti PAI-1 nakon 8 tjedana terapije u odnosu na prosječnu vrijednosti kod prijma ($p = 0,042$), ali taj trend u univarijantnome modelu nije bio prisutan nakon 6 mjeseci.

Postotak bolesnika sa STEMI-jem i povećanim vrijednostima PAI-1 ≥ 3,5 IU/ml snizio se nesignifikantno ramiprilom i losartanom nakon 8 tjedana. U odvojenoj skupini od 55 bolesnika, liječenih reperfuzijskom terapijom isključivo pPCI-jem, ustanovili smo konstantniji nesignifikantni trend smanjenja postotka bolesnika s povećanim vrijednostima PAI-1 ≥ 3,5 IU/ml nakon 6 mjeseci jedino poslije liječenja ramiprilom. Nakon 6 mjeseci liječenja losartanom ustanovili smo čak nesignifikantni trend povećanja postotka bolesnika s povećanim vrijednostima PAI-1 ≥ 3,5 IU/ml.

Kod interpretacije naših rezultata potrebno je uzeti u obzir da su naši bolesnici sa STEMI-jem, osim ACE-I-jem/ARB-om, bili liječeni i statinima. Statini putem inhibicije nuklearnoga faktora kappa B (NF-κB), snizuju ekspresiju gena za proinflamatorne citokine i interleukine (144). Snižena razina citokina/interleukina umanjuje ekspresiju gena za PAI-1 i time poboljšava endogenu fibrinolitičku aktivnost plazme (102). Učinci na aktivnost PAI-1 kod naših su bolesnika rezultat kombinirane terapije ACE-I-ja/ARB-a i statina. U tome kontekstu možemo zaključiti da kod naših bolesnika liječenih statinima dodatna terapija ACE-I-ja/ARB-a nije dovela do statistički značajnih razlika u prosječnoj aktivnosti PAI-1 nakon osmotjednog i šestomjesečnog liječenja.

Brojne su studije potvrdile povoljan učinak ARB-a i ACE-I-ja na razinu lipida i endotelnu funkciju u usporedbi s placebom, osobito u kombinaciji sa statinima (145 – 149). Studija EPAS pokazala je da ARB samostalno ili u kombinaciji sa statinima ima antiaterosklerotski učinak jer poboljšava endotelnu funkciju (146 – 150). Kod naših bolesnika nije bilo statistički značajnih razlika u razini lipida skupine tretirane ramiprilom i skupine tretirane losartanom nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci. U objema je skupinama zapaženo podjednako statistički značajno smanjenje prosječne razine ukupnoga kolesterola i LDL kolesterola već nakon 8 tjedana, a snižene vrijednosti održale su se i nakon 6 mjeseci. U losartanskoj i ramiprilskoj skupini zapaženo je statistički beznačajno povećanje HDL kolesterola nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci. Smanjenje prosječne vrijednosti triglicerida u ramiprilskoj i losartanskoj skupini bilo je konstantno sve do 6 mjeseci, u ramiprilskoj skupini čak signifikantno u prvih 8 tjedana. Naši rezultati pokazuju da oba testirana lijeka djeluju slično protektivno na stijenku žile u sprečavanju i razvoju procesa ateroskleroze.

Iako su naši bolesnici većinom bili asimptomatski, jer je kardiogeni šok i težak oblik plućnoga edema bila kontraindikacija za uključivanje u studiju, ustanovili smo povećanje razine NT-proBNP-a ≥ 200 pmol/l u 40 % svih bolesnika sa STEMI-jem, osobito u podskupini – liječeni reperfuzijskom terapijom isključivo pPCI-jem. Povećanje razine NT-proBNP-a, koji odražava stupanj aktivacije RAS-a, ovisi o veličini nekroze/ishemije miokarda, ali treba naglasiti da NT-proBNP nije biljeg nekroze, nego pokazatelj funkcije lijevoga ventrikula (79, 151, 152).

Visina porasta troponina tijekom STEMI-ja odražava obujam ishemijske nekroze miokarda, koji je bio jednak u obje skupine naših bolesnika sa STEMI-jem, što je vidljivo iz tablice 2 i tablice 3. Kod naših bolesnika nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci nije bilo statistički značajne razlike u prosječnoj vrijednosti NT-proBNP-a kod losartanske i ramiprilske skupine, ali je u objema skupinama zapaženo statistički značajno smanjenje vrijednosti NT-proBNP-a sve do 6 mjeseci u odnosu na vrijednosti kod prijma. U ramiprilskoj i losartanskoj skupini zapaženo je statističko beznačajno povećanje prosječnih vrijednosti EFLV-a nakon 8 tjedana i 6 mjeseci, iako razlike prema vrijednostima kod prijma nisu bile značajne ni u ramiprilskoj, ni u losaratanskoj skupini prema deskriptivoj statistici. Istodobno smo ustanovili da se nesignifikantno povećao postotak normalnih vrijednosti EFLV-a poslije 8 tjedana liječenja ramiprilom i losartanom, a poslije 6 mjeseci još više, na oko 70 %, posebice poslije ramiprila. No, univarijantnim modelom interakcije u vremena, vrijednošću EFLV-a i vrstom terapije (ramipril/losartan) u losartanskoj smo skupini ustanovili statistički značajan porast EFLV-a nakon 6 mjeseci naspram EFLV-a kod prijma ($p = 0,046$), što nije bilo ustanovljeno kod ramiprilske skupine. To su nove informacije o učinkovitosti losartana.

U ramiprilskoj skupini ustanovili smo statistički značajno povećanje dijastoličke dimenzije lijeve klijetke nakon 8 tjedana, a u losartanskoj skupini samo nesignifikantan porast prosječne vrijednosti LVEDD-a. Utjecaj losartana na LVEDD i EFLV sugerira da je losartan kod naših bolesnika poslije STEMI-ja davao čak bolji učinak na remodelaciju LV-a od ramiprila.

Bolesnici u našoj studiji imali su nekomplicirani infarkt srca s umjerenim porastom razine NT-proBNP-a i tek minimalnim kliničkim znakovima zatajenja lijevog ventrikula. Većina bolesnika kod prijma određena je kao Killip I. – II. Nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci svi su bolesnici u objema skupinama određeni kao Killip I.

U mnogim ranijim studijama dokazano je da ACE-I ima najmanje podjednak ili čak bolji kardioprotektivni učinak u odnosu na ARB (115, 132 – 133). Pojedini su autori čak tvrdili da ARB povećava rizik za pojavu AMI-ja. Smatralo se da su rezultati barem djelomično posljedica

neadekvatnoga doziranja ARB-a u odnosu na ACE-I jer je ARB u studijama bio upotrijebljen u premalim dozama u usporedbi s dozama ACE-I-ja (90, 116, 153). Među našim bolesnicima prosječna dnevna doza lijekova bila je niska – ramiprila 2,5 mg i losartana 50 mg – što je adekvatna doza prema dozi ramiprila. Dozu lijekova prilagođavali smo s obzirom na razinu sistoličkoga, odnosno srednjega arterijskog krvnog tlaka, koji smo održavali iznad 95, odnosno iznad 65 mm Hg, uz održavanje adekvatne perfuzije tkiva. Doze ramiprila i losartana u našoj studiji bile su znatno manje od preporučenih ciljanih doza u primarnoj prevenciji, koje za ramipril iznose 10 mg/dan i za losartan 100 mg/dan (2, 53). Kod interpretacije rezultata potrebno je uzeti u obzir razliku između ciljanih doza i stvarnih doza lijekova korištenih u pojedinoj studiji (153).

Osim ramiprilom i losartanom, naši su bolesnici nakon reperfuzijske terapije bili liječeni i preostalim lijekovima prema ESC preporukama za liječenje bolesnika sa STEMI-jem, uključujući statine, blokatore beta-adrenergičkih receptora i kombinaciju ASA-e s prasugrelom, klopidogrelom ili tikagrelorom. Barem neki od ovih lijekova mogu interferirati s učincima ramiprila i losartana na inhibiciju RAS-a i time utjecati na lipidni profil, fibrinolitičku aktivnost plazme i remodelaciju LV-a. Između lijekova koji interferiraju s učincima ACE-I-ja/ARB-a u našoj smo studiji primijenili statine, antagoniste aldosterona i blokatore beta-adrenergičkih receptora.

Ustanovili smo da između ramiprilske i losartanske skupine svih 108 bolesnika sa STEMI-jem postoji statistički značajna razlika u spolu i lokaciji infarkta miokarda. Kod uzorka 55 bolesnika ova razlika u spolu i lokalizaciji infarkta miokarda nije bila značajna, ali su učinci obaju lijekova ipak bili usporedljivi, kako u skupini svih 108 bolesnika, tako i u skupini od 55 bolesnika.

Ograničenje istraživanja može predstavljati veličina uzorka, pa zbog toga rezultate studije nećemo generalizirati. Radi smanjenja ovoga nedostatka, u istraživanju smo za praćenje učinaka primijenjenih lijekova primijenili objektivne parametre.

7. ZAKLJUČAK

Blokada RAS-a s ACE-I ramiprilom ili ARB losartanom u našoj kliničkoj studiji kod bolesnika nakon nekompliciranoga STEMI-ja pokazala se podjednako učinkovitom na razini biljega zatajenja srca (NT-proBNP), biljega fibrinolitičke aktivnosti (PAI-1) i biljega ateroskleroze (lipidogram), ehokardiografskih parametara (EFLV, LVEDD) i kliničkih znakova zatajenja srca (kategorizacija prema Killip-Kimballu) nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci liječenja.

8. SAŽETAK

Usporedba učinaka losartana i ramiprila u liječenju akutnoga infarkta srca s elevacijom ST spojnice

Polazište. Nakon akutnoga infarkta miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI) blokada renin-angiotenzinskoga sustava (RAS) putem inhibitora angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE-I) ili blokatora receptora angiotenzina II (ARB) smanjuje pojavu zatajenja srca i sklonost trombozi. Između djelovanja ACE-I-ja i ARB-a postoje razlike jer više od 75 % angiotenzina II u ljudskome miokardu nastaje alternativnim putom na koji ACE-I ne utječe.

Cilj. Usporedba učinka liječenja bolesnika sa STEMI-jem ramiprilom i losartanom u razdoblju od 8 tjedana i 6 mjeseci s pomoću laboratorijskih biljega, kliničkih znakova i ehokardiografskih parametara zatajenja srca.

Ispitanici i metode. 108 bolesnika nakon STEMI-ja randomizano je u skupinu od 55 bolesnika liječenih ramiprilom i skupinu od 53 bolesnika liječenih losartanom i praćeni su 8 tjedana, a 55 bolesnika i za 6 mjeseci. Tijekom liječenja uspoređen je utjecaj lijekova na kliničke znakove zatajenja srca (Killip-Kimballova kategorizacija), laboratorijske biljege (NT-proBNP, PAI-1, lipidogram) i ehokardiografske parametre zatajenja srca (EFLV, LVEDD).

Rezultati. Između ramiprilske i losartanske skupine bolesnika nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima laboratorijskih biljega, ehokardiografskih parametara i kliničkih znakova zatajenja srca nakon 8 tjedana i nakon 6 mjeseci liječenja.

Zaključak. Nakon nekompliciranoga STEMI-ja losartan je podjednako učinkovit kao ramipril u pogledu laboratorijskih biljega, ehokardiografskih parametara i kliničkih znakova zatajenja srca.

9. SUMMARY

The comparison of the efficacy of ramipril and losartan in treatment of ST-elevation myocardial infarction

Objectives. The use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) or an angiotensin-receptor antagonists (ARBs) reduces the incidence of heart failure and the risk of thrombosis after acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).There are some differences between ACE-I and ARBs, as more than 75% of angiotensin II in human myocardium originates from the alternative pathway influenced only by ARB.

Goal. To compare the effect of 8-week and 6-month treatment of AMI patients with ramipril and losartan on laboratory markers, echocardiographic parameters and clinical signs of heart failure.

Patients and methods.108 patients who suffered an STEMI were randomized in a ramipril (55) and a losartan (53) group, and followed-up for 8 weeks and 6 months. During treatment the effect of drugs on clinical (Killip-Kimbal classes), laboratory markers (NT-pro BNP, PAI-1, lipidogram) and echocardiographical parameters (EFLV, LVEDD) were compared.

Results. No statistically significant differences in the levels of laboratory markers, echocardiographic parameters and clinical signs of heart failure were observed between the ramipril and the losartan group, neither after 8-week nor after 6-month treatment.

Conclusions. After an uncomplicated STEMI, losartan was equally effective as ramipril in terms of laboratory markers, echocardiographic parameters and clinical signs of heart failure.

10. LITERATURA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD i sur; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Taske Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Committee for Practial Guidelines.Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2551-67.

2. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA i sur; The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardia linfarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct; 33(20):2569-619.

3. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):54-63.

4. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW i sur. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation. 2004 Jun 1;109(21):2617-25.

5. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D i sur. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 27;53(4):323-30.

6. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP i sur. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. Circulation. 1996 May 1;93(9):1647-50.

7. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA i sur. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation. 1995 May 1;91(9):2488-96.

8. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2010 Dec;30(12):2311-6.

9. Gawanz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H i sur. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. Circulation. 1998 Sep 22;98(12):1164-71.

10. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Circulation. 1997 Aug 5;96(3):934-40.

11. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI i sur. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrofage colony-stimulating factor. Circulation. 1996 Mar 15;93(6):1185-93.

12. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, Tripathi J, Mishra N, Hua M i sur. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest. 1998 Jun 15;101(12):2702-10.

13. Li H, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. J Clin Invest. 1995 Jan;95(1):122-33.

14. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. Circulation. 2000 Nov 21;102(21):2636-42.

15. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. Circulation. 1996 Dec 1;94(11):2787-92.

16. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP i sur. Macrofage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. J Clin Invest. 2000 Apr;105(8):1095-108.

17. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation and lipid metabolism. J Clin Invest. 2001 Sep;108(6):785-91.

18. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. J Clin Invest. 2002 Oct;110(7):905-11.

19. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation. 2000 Apr 4;101(13):1500-2.

20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

21. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K i sur. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011 Dec 15;365(24):2255-67.

22. Schwarz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J i sur. Effect of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Nov 29;367(22):2089-99.

23. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomised placebo-contolled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropriprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013 May; 34(17):1279-91.

24. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011 May 19;473(7347):317-25.

25. Ambose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol. 2004 May 19;43(10):1731-7.

26. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. Am J Physiol. 1997 May;272(5Pt2):H2337-42.

27. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. Am J Cardiol. 2002 May 1;89(9):1117-9.

28. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. Circulation. 2002 Aug 20;106(8):905-8.

29. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. Lab Invest. 2012 Aug ;92(8):1171-80.

30. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistence and chronic cardiovascular inflammatory syndrom. Endocr Rev. 2003 Jun;24(3):278-301.

31. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. J Clin Invest. 2000 Jun;105(11):1605-12.

32. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atheroslerotic lesions contain angiotensin II. Circulation. 1998 Aug 25;98(8):800-7.

33. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. Circulation. 2000 Apr 4;101(13):1586-93.

34. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerotic plaque progression. Heart Lung Circ. 2013 Jun;22(6):399-411.

35. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ishaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012 Apr;1(1):60-74.

36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2045-51.

37. Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, GijbelsMJ, Eurlings PM, Bijnens AP i sur. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Dec;23(12):2123-30.

38. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Dec;21(12):1876-90.

39. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res. 2002 Aug 23;91(4):281-91.

40. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol. 2000 Oct 19;86(8B):3J-8J.

41. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. Circ Res. 1992 Oct;71(4):850-8.

42. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2035-42.

43. Gijsen FJ, Wentzel JJ, Thury A i sur. Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Oct;295(4):H1608-14.

44. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijsen FJ, Schuurbiers JC, van der Wal AC, van der Steen AF i sur. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005 Aug;2(8):401-7.

45. Lilly SM, Wilensky RL. Emerging therapies for acute coronary syndromes. Front Pharmacol. 2011 Oct 24;2:61.

46. Antman EM: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. U: Braunwald E, ur. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9.izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012 str. 1087-1110.

47. Allwork SP. The applied anatomy of the arterial blood supply to the heart in man. J Anat. 1987 Aug;153:1-16.

48. Canty JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. U: Braunwald E, ur. Heart Disease. A Textbook of Cardiovasculare Medicine. 9.izd. Philadelphia: Elsever Saunders; 2012.str. 1049-1075.

49. Gamulin S, Popović Z. Poremećaji rada srca. U: Gamulin S, ur. Patofiziologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 745-99.

50. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Parker JO i sur. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and ventricular Enlargemen (SAVE) trial. Circulation. 1997 Nov 18;96(10):3294-9.

51. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000 Dec;36(7):2072-80.

52. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD i sur. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. J Exp Med. 2003 Mar 3;197(5):615-624.

53. O ’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lamos JA i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Jan 29;127(4):529-55.

54. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V i sur. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization:The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution

of the European Association of Percutaneus Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.

55. Antman EM, Morrow DA. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Management. U: Braunwald E, ur. Heart Disease. A Textbook of Cardiovasculare Medicine. 9. izd. Philadelphia: Elsever Saunders; 2012.str.1111-1177.

56. Reeder GS. Identification and treatment of complications of myocardial infarction. Mayo Clin Proc. 1995 Sep;70(9):880-4.

57. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, i sur. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Arch Intern Med. 2005 Jul 25;165(14):1643-50.

58. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M i sur. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. Circulation. 1995 Aug15;92(4):748-55.

59. Sinkovič A, Piko N, Privšek M, Markota A. Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction. Wien Klin Wochenschr. 2015 Dec;127Suppl 5:S263-9.

60. Bigger JT, Dresdale FJ, Heissenbuttel RH, Weld FM, Wit AL. Ventricular arrythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. Prog Cardiovasc Dis. 1977 Jan-Feb ;19(4):255-300.

61. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hunderd patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. Br Med J. 1983 Apr 30;286(6375):1405-8.

62. Volpi A, Cavalli A, Santoro L, Negri E. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrilation in acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo

Studio della Soprawivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database. Am J Cardiol. 1998 Aug 1;82(3):265-71.

63. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. Circulation. 1998 Dec 8;98(23):2567-73.

64. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA i sur. Ventricular arrythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. Am Heart. 2006 Apr;151(4):806-12.

65. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ i sur. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 21;53(16):1399-409.

66. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, Pieper KS, Armstrong PW, Barbash GI i sur. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. Circulation. 2001 Sep 11;104(11):1229-35.

67. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP i sur. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. J Am Coll Cardiol. 2003 Jul 2;42(1):7-16.

68. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet. 2007 Apr 7;369(9568):1208-1219.

69. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. J Biol Chem. 1990 Dec 25;265(36):22348-57.

70. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosteron system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2006 Jul 1; 98(1):121-8.

71. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. Int J Inflam. 2014;2014:689360.

72. Meier P, Maillard M, Burnier M. The Future of Angiotensin II Inhibition in Cardiovascular Medicine. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2005 Feb;5(1):15-30.

73. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 5;51(5):519-28.

74. Hoogwerf BJ. Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection. Am J Cardiol. 2010 Jan 4 ;105Suppl 1:30A-5A.

75. Friedrich S, Schmieder RE. Review of direct renin inhibition by aliskiren. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013 Sep;14(3):193-6.

76. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):321-8.

77. de Bold AJ, Borenstein HB,Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci. 1981 Jan 5;28(1):89-94.

78. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Assocition (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012 Aug ;14(8):803-69.

79. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in asseassment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest. 1999;230Suppl:132-142.

80. Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Ruskoahob H. BNP as a biomarker in heart disease. Adv Clin Chem. 2005;40:1-36.

81. Pauriah M, Khan F, Lim TK, Elder DH, Godfrey V, Kennedy G i sur. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. Clin Sci. 2012 Sep ;123(5):307-12.

82. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y i sur. Rapid Ventricular Induction of Brain Natriuretic Peptide Gene Expresion in Experimental Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1995 Sep 15;92(6):1558-1564.

83. Omland T. Clinical and Laboratory Diagnostic of Cardiovascular Disease: Focus on Natriuretic Peptides and Cardiac Ischemia. Scan J Clin Lab Invest. 2005;240Suppl:18-24.

84. Sabatine MS, Morrow DA, de Lamos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M i sur. Acute Changes in Circulating Natriuretic Peptide Levels in Relation to Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 16;44(10):1988-95.

85. de Lamos JA, Morrow DA. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes: ready for clinical application? Circulation. 2002 Dec 3;106(23):2868-2870.

86. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Kato H i sur. Increased Plasma Levels of Brain Natriuretc Peptide in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1993 Jul;88(1):82-91.

87. Jarai R, Wojta J, Hubert K. Circulating B-type natriuretic peptides in patients with acute coronary syndromes. Thromb Haemost. 2005 Nov;94(5):926-32.

88. Wiviott SD, de Lamos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. Clin Chim Acta. 2004 Aug 16;346(2):119-28.

89. Mega JL, Morrow DA, de Lamos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N i sur. B-Type Natriuretic Peptide at Presentation And Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: an ENTIRE-TIMI-23 Substudy. J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 21;44(2):335-9.

90. Squire IB, Ørn S, Ng LL, Manhenke C, Shipley L, Aarsland T i sur. Plasma Natriuretic Peptides up to 2 Years After Acute Myocardial Infarction and Relation to Prognosis: an OPTIMAAL Substudy. J Card Fail. 2005 Sep;11(7):492-7.

91. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T i sur. Plasma Level of B-Type Natriuretic Peptide as a Prognostic Marker After Acute Myocardial Infarction: A Long-Term Follow-Up Analysis. Circulation. 2004 Sep 14;110(11):1387-91.

92. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, Ortiz J, Vidal B, Poyatos S i sur. Relation of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels on Admission for ST-Elevation Myocardial Infarction to Left Ventricular End-Diastolic Volume Six Months Later Measured by Both Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance. Am J Cardiol. 2009 Oct 1;104(7):878-82.

93. Celik A, Kalay N, Sahin O, Duran M, Korkmaz H, Kobat MA i sur. The importance of Cardiac Biomarkers on Remodelling After Myocardial Infarction. J Clin Med Res. 2012 Feb;4(1):20-5.

94. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet. 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.

95. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and trombolysis. Blood. 1991 Dec 15;78(12):3114-24.

96. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. J Clin Invest. 1991 Oct;88(4):1067-1072.

97. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. Tromb Haemost. 1980 Jun 18;43(2):77-89.

98. Collen D, Lijnen HR. The tissue-type plasminogen activator story. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2009 Aug;29(8):1151-5.

99. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor -1 complex and von Willebrand factor are sginificant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm heart epidemiology program (SHEEP) study. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2000 Aug ;20(8):2019-2023.

100. Lijnen HR, Collen D. Impaired fibrinolysis and the risk for coronary heart disease. Circulation. 1996 Nov 1;94(9):2052-4.

101. Gorog DA. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2701-9.

102. Thøgersen AM, Janson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F i sur. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2241-7.

103. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. Hypertension. 1998 Dec;32(6):965-971.

104. Feener EP, Northrup JM, Aiello LP, King GL. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. J Clin Invest. 1995 Mar;95(3):1353-1362.

105. Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD. Effect of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patient with heart failure. Circulation. 1999 Jun 15;99(23):2983-5.

106. Brown NJ, Agirbasli MA, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. Hypertension. 1999 Aug;34(2):285-90.

107. Brown NJ, Kumar S, Painter CA, Vaughan DE. ACE inhibition versus angiotensin type 1 receptor antagonism: differential effects on PAI-1 over time. Hypertension. 2002 Dec;40(6):859-65.

108. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, O.Arnold JM, Menapace FJ, Pfeffer MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction.Heart Study Investigators. Circulation. 1997Jul 15;96(2):442-7.

109. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. Am J Med. 2003 Oct 15;115(6):473-9.

110. Flather MD, Yusuf S, Kœber L i sur. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overivew of data from individual patients. ACE- Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000 May 6;355(9215):1575-81.

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

112. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. Lancet. 1991 Apr 13;337(8746):872-6.

113. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, Guerci AD, Shapiro EP, Chandra NC i sur. Effect of early enalapril therapy on left ventricular function and structure in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1995 Oct 15;76(11):764-70.

114. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyė LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE i sur. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992 Sep 3;327(10):669-77.

115. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committe of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002 Sep 7;360(9335):752-60.

116. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction-a matter of dose. N Engl J Med. 2003 Nov 13;349(20):1963-5.

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

118. Voga G. Anamneza in klinični pregled. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 1-7.

119. Sinkovič A. Arterijska hipertenzija. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 81-92.

120. Kamenik B. Elektrokardiografija. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 8-14.

121. Nedog V, Vokač D. Motnje srčnega ritma. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 199-215.

122. Marinšek M, Sinkovič A. A Randomised Trial Comparing the Effect of Ramipril and Losartan in Survivors of ST-elevation Myocardial Infarction. J Int Med Res 2009 Sep-Oct; 37(5):1577-87.

123. Sinkovič A. Laboratorijske preiskave. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 15-17.

124. Otto C.M. Textbook of Clinical Echocardiography 4. izd. Philadelphia: Saunders Company; 2009. str. 519

125. Štajer D. Ehokardiografija. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 18-27.

126. Šeruga T, Vadnjal Đonlagič S, Pirnat M. Radiološke preiskave pri srčno-žilnih boleznih. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 33-42.

127. Lobnik A. Invazivna diagnostika srca. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 50-56.

128. Kanič V. Perkutani posegi na srcu. U: Sinkovič A, Voga G, ur. Izbrana poglavja o srčno žilnih boleznih. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2015, str. 57-64.

129. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two years experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967; 20:457-64.

130. Babuš V. Epidemiološke metode. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.str. 194.

131. Ivanković D, Lacković Z. Statistička analiza podataka u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.str. 76.

132. Ball SG, White WB. Debate: Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers – a gap in evidence based medicine. Am J Cardiol. 2003 May 22;91(10A):15G-21G.

133. Böhm M. Receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors: Where do we stand now? Am J Cardiol. 2007 Aug 6;100(3A):38J-44J.

134. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. Circulation. 2006 Aug 22;114(8):838-854.

135. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. BMJ. 2005 Oct 15; 331(7521):873-78.

136. Brown MJ, Brown J. Does angiotensin II protect against strokes? Lancet. 1986 Aug 23; 2(8504):427-9.

137. Chrysant SG. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence. J Hum Hypertens 2005 Dec;19(12):923-931.

138. Cleland JGF, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. Eur Heart J. 1997 Jan;18:41-51.

139. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1493-7.

140. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Juenger C, Heer T, Meisenzahl C i sur. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of

unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002 Nov 15;90(10):1045-1049.

141. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.

142. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I i sur. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Eldery Study, ELITE) Lancet. 1997 Mar 15; 349(9054):747-752.

143. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002 Sep 7;360(9335):752-760.

144. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndromes? Exp Clin Cardiol. 2012;17(4):227-236.

145. Ogihara T, Yoshinaga K. The clinical efficacy and tolerability of the angiotensin II-receptor antagonist losartan in Japanese patients with hypertension. Blood Press. 1996; Suppl 2:78-81.

146. Lerch M, Teuscher AU, Beissner P, Schneider M, Shaw SG, Weidmann P. Effects of angiotensin II-receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. J Cardiovasc Pharmacol.1998 Apr;31:576-580.

147. Hanefeld M, Abletshauser C. Effect of the angiotensin II receptor antagonist valsartan on lipide profile and glucose metabolism in patients with hypertension. J Int Med Res. 2001 Jul-Avg;29:270-9.

148. Waseda K, Ozaki Y, Takashima H, Ako J, Yosukawa T, Ismail TF i sur. Impact of angiotensin II receptor blockers on the progression and regression of coronary atherosclerosis: an intravascular ultrasound study. Circ J. 2006 Sep;70:1111-5.

149. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Ahn JY, Kim DS, Jin DK i sur. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. Hypertension. 2004 Aug;44:180-5.

150. Morawietz H, Erbs S, Holtz J, Schubert A, Krekler M, Goettsch W i sur. Endothelial protection, AT_1 blockade and cholesterol-dependent oxidative stress: the EPAS trial. Circulation. 2006;114Suppl 1:1296-1301.

151. Bettencurt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, Pereira M, Queiros C, Araujo V i sur. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. Clin Cardiol. 2000 Dec;23:921-7.

152. de Lamos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH i sur. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001 Oct 4; 345(14):1014-21.

153. Kvan E, Reikvam A; INPHARM Study Investigators. The problem of underdosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors is markedly overrated: results from a study of patients discharged from hospital after an acute myocardial infarction. Eur J Clin Pharmacol. 2004 May;60(3):205-210.

ŽIVOTOPIS

Rođen je 3. 10. 1963. u Ljubljani, Republika Slovenija, od oca Martina i majke Štefanije Marinšek. Osnovnu školu završio je u Zagorju ob Savi, a gimnaziju u Trbovlju.

Godine 1984. upisao je studij medicine na Medicinskome fakultetu u Ljubljani, koji je završio 1991. godine, s prosječnom ocjenom 8,42.

Stručni ispit položio je 1992. godine i do 1993. godine radio je kao liječnik opće prakse u Domu zdravlja Zagorje.

Godine 1993. zaposlio se u Sveučilišnome kliničkom centru Maribor (*Univerzitetni klinični center Maribor*) i počeo sa specijalizacijom iz interne medicine. Tijekom specijalizacije usavršavao se u Sveučilišnome kliničkom centru Ljubljana (*Univerzitetni klinični center Ljubljana)* i Sveučilišnome kliničkom centru Graz (Austrija).

Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1998. godine. Otad radi kao specijalist interne medicine na Odjelu interne intenzivne medicine UKC-a Maribor.

Od 1994. do 1996. godine usavršavao se na poslijediplomskome studiju iz Kliničke farmakologije i toksikologije na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Od 1999. do 2000. godine obavio je poslijediplomsko usavršavanje iz hospitalne higijene i zaraznih bolesti na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Ljubljani.

Od 1998. do 2000. godine usavršavao se u školi intenzivne medicine u Novome Mestu.

Godine 2001. položio je europski ispit iz dopunskih postupaka oživljavanja.

Poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije i toksikologije od 2002. do 2004. godine nastavio je u doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 2007. usavršavao se na 2. slovenskoj ehokardiografskoj školi Slovenskoga kardiološkog udruženja.

Od 2005. godine asistent je za područje interne medicine na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Mariboru, a od 2008. godine predavač je na Fakultetu za zdravstvene znanosti (*Fakulteta za zdravstvene vede*) Sveučilišta u Mariboru.

Od 2011. godine specijalist je intenzivne medicine.

Od 2012. godine specijalist je kardiologije i vaskularne medicine.

Od 2014. godine nadzorni je mentor pripravnicima i glavni mentor specijalizantima interne medicine.

Sve vrijeme stručno se usavršavao i bio više puta aktivan sudionik na raznim domaćim i međunarodnim medicinskim susretima, radionicama, seminarima i kongresima. Sa suradnicima koautor je stručnih i znanstvenih članaka u domaćim i stranim publikacijama.

Član je Slovenskoga udruženja liječnika, kardiologa i intenzivista