Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda

Grgat, Krešimir

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:102624

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Krešimir Grgat

Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

„Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Jure Samardžića, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.“

Popis kratica:

ADP	adenozin difosfat
AIM	akutni infarkt miokarda
AKS	akutni koronarni sindrom (engl. *acute coronary syndrome*)
ASK	acetilsalicilna kiselina
BMS	metalni stent (engl. *bare metal stent*)
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass graft*)
CAD	koronarna arterijska bolest (engl. *coronary artery disease*)
cAMP	ciklički adenozin monofosfat
CK-MB	MB izoenzim kreatin kinaze (engl. *creatine kinase myocardial band*)
COX-1	ciklooksigenaza-1
COX-2	ciklooksigenaza-2
cTnI	kardioselektivni troponin I
cTnT	kardioselektivni troponin T
CVI	cerebrovaskularni inzult
CYP	citokrom P450
DAPT	dvojna antitrombocitna terapija (engl. *dual antiplatelet therapy*)
DES	stent koji otpušta lijek (engl. *drug eluting stent*)
DM2	šećerna bolest tip 2 (lat. *diabetes mellitus II*)
EDMD	Europska baza detaljne smrtnosti (engl. *European Detailed Mortality Database)*
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)
GRACE	globalni registar akutnih koronarnih događaja (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*)
INR	međunarodno ujednačen odnos PV-a (engl. *international normalized ratio*)
KVB	kardiovaskularne bolesti
LBBB	blok provođenja lijevom granom (engl*. left bundle branch block*)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)
LMWH	niskomolekularni heparin (engl. *low molecular weight heparin*)
LVEF	ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*)

MACE	veliki neželjeni kardijalni događaji (engl. *major adverse cardiac events*)
NSTE-ACS	akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*)
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije (engl*. non-ST-elevation myocardial infarction*)
PAR-1	proteaza-aktivirani receptor-1
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
TIMI	sustav stupnjevanja koronarnog protoka (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)
TVR	revaskularizacija ciljne koronarne arterije (engl. target vessel revascularization)
TXA2	tromboksan A2
UA	nestabilna angina pektoris (engl. *unstable angina*)
UFH	nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*)
URL	gornja referentna vrijednost (engl. *upper reference limit*)
VLDL	lipoprotein vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)
vWF	von Willebrandov faktor

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
3.1. Koronarna arterijska bolest 1
3.2. Akutni koronarni sindrom 2
3.2.1. Nestabilna angina pektoris 2
3.2.2. Univerzalna definicija infarkta miokarda 3
3.2.2.1. Infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) 4
3.2.2.1. Infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI) 4
3.3. Epidemiološki podaci 5
3.4. Patofiziologija akutne koronarne ishemije 6
3.5. Klinička prezentacija 7
3.6. Kako dijagnosticirati akutni infarkt miokarda 8
3.7. Stratifikacija rizika 9
3.8. Komplikacije akutnog infarkta miokarda 10
3.9. Inicijalno zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda 10
3.10. Koronarna revaskularizacija 14
3.10.1. Perkutana koronarna intervencija 14
3.10.2. Fibrinolitička terapija 15
4. ANTIISHEMIJSKI LIJEKOVI 16
4.1. Nitrati 16
4.2. β-blokatori 19
4.3. Ostali antiishemijski lijekovi 22
5. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI 24
5.1. Acetilsalicilna kiselina 25
5.2. Inhibitori $P2Y_{12}$ receptora 27
5.2.1. Tiklopidin 29
5.2.2. Klopidogrel 29
5.2.3. Prasugrel 31
5.2.4. Tikagrelor 33
5.2.5. Kangrelor 35
5.3. Inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora 36
5.4. Ostali antiagregacijski lijekovi 38

6. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI 39
6.1. Indirektni inhibitori trombina za parenteralnu primjenu 40
6.1.1. Nefrakcionirani heparin 40
6.1.2. Heparin male molekulske mase 41
6.2. Indirektni inhibitori faktora Xa: Fondaparinuks 43
6.3. Direktni inhibitori trombina za parenteralnu primjenu 45
6.3.1. Bivalirudin 46
7. FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI 50
7.1. Streptokinaza 53
7.2. Alteplaza 54
7.3. Reteplaza 55
7.4. Tenekteplaza 56
8. PERIPROCEDURALNA FARMAKOTERAPIJA 57
9. KONTROLA BOLI U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA 59
9.1. Morfij 59
9.2. Ostali lijekovi 61
10. STATINI 62
11. INHIBICIJA RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKOG SUSTAVA 66
11.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) 67
11.2. Antagonisti angiotenzinskih receptora 69
11.3. Antagonisti aldosterona 70
12. OMEGA-3 MASNE KISELINE 71
13. AKTUALNA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA FARMAKOTERAPIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA 73
14. ZAHVALE 81
15. LITERATURA 82
16. ŽIVOTOPIS 106

1. SAŽETAK

Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda

Krešimir Grgat

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, a najčešće ljudi umiru od ishemijske bolesti srca. Akutni infarkt miokarda (AIM) kao najopasnija manifestacija ishemijske bolesti srca najčešće nastaje rupturom aterosklerotskog plaka na stijenci koronarne arterije kojeg slijedi prianjanje, aktivacija i agregacija trombocita, te aktivacija koagulacijske kaskade i formiranja tromba. Temelj liječenja AIM je koronarna revaskularizacija kojom se uspostavlja i poboljšava koronarni protok kako bi se sačuvalo čim više zdravog miokarda, a u načelu se postiže perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), fibrinolizom ili aortokoronarnim premoštenjem. Farmakoterapija ima također ključnu ulogu u liječenju infarkta miokarda jer bez adekvatne primjene lijekova sama revaskularizacija neće ispoljiti značajan benefit za bolesnike. Dio bolesnika s AIM niti ne bude podvrgnut revaskularizaciji te je liječen strategijom baziranom dominantno na farmakoterapiji. Lijekovi u infarktu miokarda između ostaloga imaju zadaću da smanje ishemiju srčanog mišića, preveniraju koronarni tromboembolizam, poboljšaju protok krvi kroz stenotičke lezije i ugrađene stentove, smanje zahtjev miokarda za kisikom, održavaju otvorenost krvne žile i kontroliraju bol. Dugoročni ciljevi liječenja su prevencija novih ishemijskih događaja, kontrola rizičnih čimbenika te poboljšanje i produljenje života bolesnika. U ovom radu prikazan je pregled suvremene farmakoterapije AIM u prehospitalnom, hospitalom i posthospitalnom razdoblju uz osvrt na samu bolest i aktualna klinička istraživanja u ovom području koja traže nove načine da se reduciraju katastrofalne posljedice infarkta miokarda koji je već desetljećima jedan od najvećih javnozdravstvenih i društvenih problema.

Ključne riječi: akutni infarkt miokarda, liječenje, farmakoterapija, antiishemijski lijekovi, antiagregacijski lijekovi, antikoagulacijski lijekovi, fibrinolitički lijekovi

2. SUMMARY

Pharmacotherapy of acute myocardial infarction

Krešimir Grgat

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and most people die from ischemic heart disease. Acute myocardial infarction is the most dangerous manifestation of ischemic heart disease and is usually caused by atherosclerotic plaque disruption in the coronary artery wall. Subsequently, platelet adherence, activation and aggregation occur, leading to the activation of the clotting cascade and clot formation. Coronary revascularization is the cornerstone treatment in myocardial infarction management to preserve and maintain as much myocardium as possible. It can be performed with percutaneous coronary intervention, fibrinolysis or coronary artery bypass grafting. Pharmacotherapy also plays a key role in myocardial infarction management because coronary revascularization cannot achieve desired benefit without concomitant medications. Part of the patients with myocardial infarction do not undergo revascularization and are treated predominantly with pharmacotherapy. Drugs used in patients with myocardial infarction, amongst other positive effects, reduce myocardial ischemia, prevent coronary thromboembolism, increase blood flow through stenotic lesions and implanted stents, reduce myocardial oxygen demand, preserve patency of the coronary artery and control pain. Long-term goals in treating myocardial infarction with medications are prevention of new ischemic events, risk factors control and improvement in patients' survival and quality of life. This graduate thesis reviews contemporary acute myocardial infarction pharmacotherapy in prehospital, hospital and posthospital setting, with reference to the disease itself and the ongoing clinical research in this area which is exploring new ways to reduce catastrophic consequences of this disease which has for decades been one of the major issues in public health and society in general.

key words: acute myocardial infarction, treatment, pharmacotherapy, anti-ischemic drugs, antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, fibrinolytic drugs

3. UVOD

3.1. Koronarna arterijska bolest

Ishemijska bolest srca (IHD - engl. *ischemic heart disease*) skup je kliničkih sindroma koji nastaju zbog ishemije miokarda, koja je posljedica promjene u koronarnoj cirkulaciji i nesrazmjera između potrebe i opskrbe miokarda kisikom. U širem smislu IHD uključuje sve bolesti koje dovode do ishemije miokarda uključujući i neaterosklerotske bolesti koronarnih arterija (1). Budući da je danas najčešći uzrok IHD aterosklerotska bolest, IHD u užem smislu upotrebljava se za opis aterosklerotske bolesti koronarnih arterija, te je gotovo istovjetan nazivu bolest koronarnih arterija ili koronarna arterijska bolest (CAD - engl. *coronary artery disease*) (1).

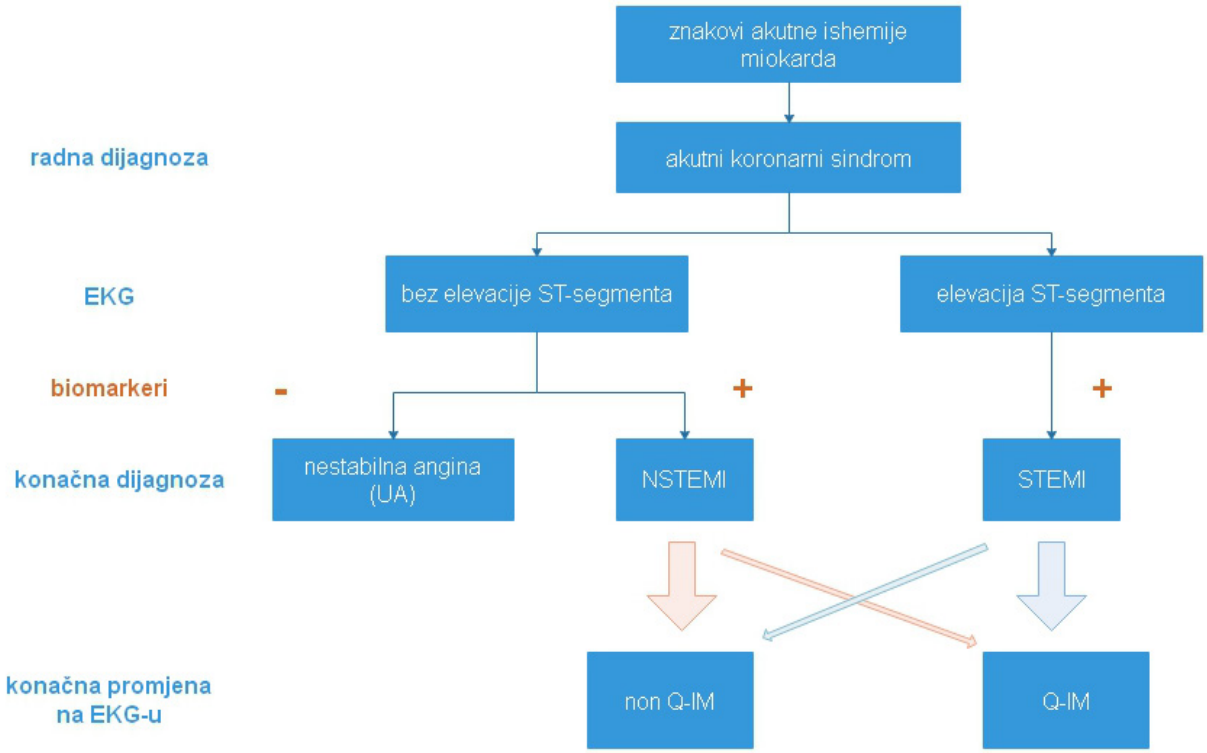
Oštećenjem endotela dolazi do upale, nakupljanja monocita, propusnosti za lipoproteine male gustoće (LDL - engl. *low density lipoprotein*) i odlaganja kalcija u intimalnom sloju krvne žile. LDL se oksidira, a monociti koji se diferenciraju u makrofage preuzimaju oksidirani LDL i postaju pjenušave stanice. Citokini i faktori rasta, koje luče oštećeni endotel i makrofagi, potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu stvarajući tako intimalnu hiperplaziju i osnovnu aterosklerotsku leziju koja se naziva aterosklerotski plak. Stvaranje plaka dovodi do suženja koronarne arterije, a može se komplicirati rupturom sa superponiranim trombom ili bez njega, krvarenjem u plak, te fragmentacijom i slabljenjem stijenke arterije. Klinički oblici CAD prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Klinički oblici CAD (1)

Kronična koronarna bolest	**Akutni sindromi**
asimptomatska koronarna bolest	asimptomatska koronarna bolest (nijema ishemija)
stabilna angina pektoris	nagla srčana smrt
ishemijska kardiomiopatija	nestabilna angina pektoris
vazospastična angina	akutni infarkt miokarda (AIM)
bolest malih koronarnih arterija	akutni plućni edem
	kardiogeni šok

3.2. Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvaća spektar kliničkih sindroma kojima je zajednički nazivnik akutna ishemija miokarda uzrokovana naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama stvaranjem okluzivnog ili djelomično okluzivnog tromba. AKS predstavlja životno ugrožavajuću manifestaciju CAD. Konsenzusom Europskog i Američkog kardiološkog društva (ESC - engl. *European Society of Cardiology*; ACC - *American College of Cardiology*) 2000. godine uvedena je podjela AKS na tri klinička entiteta: nestabilnu anginu pektoris (UA), infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI - engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*) i infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI - engl. *ST-elevation myocardial infarction*).



Slika 1. Akutni koronarni sindrom. Modificirano prema: Scirica BM I Morrow DA. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features U: Mann DL, MD, Zipes DP, Libby P i Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje, Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015. str. 1070.

3.2.1. Nestabilna angina pektoris

Nestabilna angina pektoris (UA) nastaje zbog smanjenje perfuzije miokarda zbog neokluzivnog tromba na nestabilnom aterosklerotskom plaku, a ishemija nije dovoljno duga da uzrokuje nekrozu miocita (<20 minuta). Ne dolazi do porasta kardiospecifičnih

enzima troponina T (cTnT) i troponina I (cTnI) u krvi što ju razlikuje od NSTEMI. Prezentira se: (a) anginom u mirovanju ili anginom pri minimalnom naporu; (b) novonastalom jakom anginom unutar zadnjih mjesec dana (lat. *angina pectoris de novo*); (c) naglim pogoršanjem postojeće angine koja je postala češća, duža u trajanju i s jačim bolovima (lat. *crescendo angina*) (2).
UA i NSTEMI čine zajednički NSTE-ACS (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*) što predstavlja radnu dijagnozu u bolesnika koji se prezentiraju slikom AKS, a ne postoji perzistentna elevacija ST-segmenta u najmanje 2 susjedna odvoda 12-kanalnom EKG-u.

3.2.2. Univerzalna definicija infarkta miokarda

Termin akutni infarkt miokarda (AIM) koristi se kada postoje dokazi za nekrozu miokarda kod bolesnika koji se prezentira sa znacima akutne ishemije miokarda. Pod ovim uvjetima bilo koji od sljedećih kriterija je dovoljan za dijagnozu IM:
Registriranje porasta i/ili pada vrijednosti srčanih markera [poželjno srčanog troponina (cTn)] s najmanje jednom vrijednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrijednosti (engl. *upper reference limit* - URL) i s najmanje jednim od navedenog:

- simptomi ishemije;
- novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promjena ST-segmenta-T-vala (ST-T) ili novonastali blok lijeve grane (engl. *left bundle branch block* LBBB);
- razvoj patološkog Q-zupca u EKG-u;
- slikovni dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti;
- identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na obdukciji (3).

Navedeni kriteriji se odnose na tip 1 IM koji nastaje rupturom aterosklerotskog plaka. Tip 2 IM nastaje kad drugi čimbenici koji nisu CAD dovode do nekroze miocita (koronarna endotelna disfunkcija, koronarni arterijski spazam, koronarni embolizam, aritmije, respiratorna insuficijencija).
Postoje i situacije kada je smrtni ishod nastupio prije nego su dobivene vrijednosti kardiospecifičnih enzima, a postojali su simptomi ishemije ili novonastali LBBB (tip 3

IM). Infarkt može nastupiti tijekom perkutane koronarne intervecije (PCI – engl. *percutaneous coronary intervention*), (tip 4a IM), nakon tromboze stenta (tip 4b IM) ili perioperativno tijekom aortokoronarnog premoštenja (CABG – engl. *coronary artery bypass grafting*) (tip 5 IM), a postojali su simptomi ishemije i/ili povišenje kardiospecifičnih biomarkera iznad URL.

3.2.2.1. Infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI)

NSTEMI se javlja u bolesnika koji imaju akutnu bol u prsima s promjenama na 12-kanalnom EKG-u koje uključuju trajnu ili prolaznu depresiju ST-segmenta, inverziju T-vala, ravan T-val ili njegovu pseudonormalizaciju, a u nekim slučajevima EKG može biti normalan. Ostali simptomi mogu biti akutno zatajivanje srca, hemodinamska ili električna nestabilnost. NSTEMI se razlikuje od UA po dovoljno jakoj i dugoj ishemiji da prouzroči nekrozu miocita s otpuštanjem markera nekroze (cTnT, cTnI). Ovisno o veličini nekroze miocita, što je patološki korelat infarkta, i procjene rizika potrebna je koronarna angiografija i, ako je potrebno, revaskularizacija (4).
Bolesnici koji se prezentiraju s NSTEMI imaju intermedijarni rizik akutnih komplikacija u usporedbi s UA (niski rizik) i STEMI (visoki rizik), s 30-dnevnim mortalitetom od 5%, a nakon 6 mjeseci, s većim mortalitetom od STEMI (5).

3.2.2.1. Infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI)

STEMI nazivamo AIM kod kojega postoji potpuna okluzija koronarne krvne žile, nekroza miocita i povišenja razina cTnT i cTnI, a na 12-kanalnom EKG-u postoji perzistentna ST-elevacija u najmanje 2 susjedna odvoda. Vrijednosti ST-elevacije na EKG-u mjerene od J-točke su: ≥0,25 mV u muškaraca mlađih od 40 godina; ≥0,2 mV u muškaraca starijih od 40 godina ili ≥0,15 mV u žena u odvodima V2 i V3 i/ili ≥0,1 mV o ostalim odvodima (u odsutnosti hipertrofije lijeve klijetke ili LBBB). Pri sumnji na inferiorni infarkt preporuča s učiniti zapis desnih odvoda (V3R i V4R), a klinički može biti prisutna bradikardija i/ili hipotenzija. Posteriorni infarkt pokazat će ST-depresiju u odvodima V1-V3 s pozitivnim T-valovima što je ekvivalent ST-elevaciji. Posebne poteškoće u dijagnostici mogu činiti prisutan LBBB ili elektrostimulator srca jer mogu prikriti znakove AIM na EKG-u (6). Nakon STEMI, na EKG-u može zaostati Q-zubac kao znak ožiljka i posljedica transmuralnog zahvaćanja miokarda infarktom.

Prognoza ovisi prije svega o početku liječenja, ali i čimbenicima kao što su dob, raniji koronarni incident, dijabetes, zatim ejekcijska frakcija (EF) lijeve klijetke, a brza metoda procjene prognoze može biti Killip klasifikacija procjene unutarbolničkog mortaliteta bolesnika sa STEMI.

Tablica 2. Killip klasifikacija za bolesnika sa STEMI (7)

Kilip klasa	**Bolnički mortalitet (%)**
I. bez kongestivnog zatajivanja srca	6
II. blago kongestivno zatajivanje srca, krepitacije na plućima, S3	17
III. plućni edem	38
IV. kardiogeni šok	81

3.3. Epidemiološki podaci

U 2015. godini u svijetu je od KVB umrlo oko 17,7 milijuna ljudi što je 31,3 % ukupnog broja umrlih. Od toga je 8,7 milijuna ljudi umrlo od IHD, što predstavlja vodeći uzrok smrtnosti i invalidnosti u svijetu (8). U Europi su KVB odgovorne za 3,9 milijuna smrti godišnje, odnosno 45% ukupnog broja umrlih, a u EU 1,8 milijuna smrti odnosno 37% ukupnog broja umrlih (9).

U Hrvatskoj je u 2015. godini umrlo 54.205 osoba, a od KVB 25.694 osoba, što je 47,4% ukupnog broja umrlih. Unatoč trendu smanjivanja smrtnosti u zadnjem vremenu KVB ostaje vodeći uzrok smrtnosti u Republici Hrvatskoj (2001. godine iznosio je 52,7%, a 2009. godine 49,6%).

Od ishemijske bolesti srca (I20-I25) u 2015. godini umrlo je 11.509 osoba odnosno 21,23% ukupnog broja umrlih (10). U 2013. godini od AIM (I21) umrlo je 3.456 osoba (14,6 % od broja umrlih od KVB), 2.063 muškaraca i 1.1393 žena. Opća stopa smrtnosti iznosila je 80,7/100.000 (99,8 za muškarce i 62,8 za žene). U dobi 0–64 godine umrle su 844 osobe ili 24,4% umrlih od AIM (33,7% u muškaraca i 10,7% u žena) (11). Stope mortaliteta i morbiditeta rastu s dobi i znatno su više u muškaraca nego žena. U muškaraca intenzivniji porast stope smrtnosti počinje u dobi od 45-49 godina.

U 2013. godini u RH je opća stopa hospitalizacija bila je 227,5 za muškarce i 132,2/100.000 za žene (11). U 2011. godini prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 9,8 dana. Letalitet hospitaliziranih bolesnika za cijelu 2011. godinu iznosio je 11,9%,

veći je u žena s udjelom od 15,8%, a niži u muškaraca s udjelom od 9,6% (12). U svijetu se od 1997. do 2005. godišnja stopa incidencije (na 100.000 stanovnika) STEMI smanjila s otprilike 121 na 77 slučaja, dok se stopa incidencije NSTEMI blago povećala s otprilike 126 na 132 slučaja (13).

3.4. Patofiziologija akutne koronarne ishemije

Uzrok AKS je u 90% slučajeva ruptura ili erozija nestabilnog (vulnerabilnog, ranjivog) aterosklerotskog koronarnog plaka, s ili bez prateće vazokonstrikcije. Takvi plakovi se zbog upalne komponente nazivaju i aktiviranima. Pucanjem plaka dolazi do izlaganja ekstracelularnog matriksa koji potiče aktivaciju i agregaciju trombocita, a oni se vežu za kolagen (preko receptora Ia) i von Willebrandov faktor (vWF) (preko receptora Ib). Trombociti luče adenozin-difosfat (ADP), serotonin i tromboksan A_2 (TXA2) koji djeluju vazokonstrikcijski i potenciraju aktivaciju novih trombocita. Nadalje, tijekom aktivacije trombocita događa se konformacijska promjena u glikoproteinskim (GP) receptorima IIb/IIIa (GP IIb/IIIa inhibitori) koji povezuju trombocite međusobno i s fibrinogenom. To je konačni zajednički put agregacije trombocita (14).

Izlaganjem krvi trombogenom lipidnom sadržaju plaka i endotelu koji su bogati tkivnim faktorom aktivira se vanjski put koagulacijske kaskade i stvara se trombin (faktor IIa) koji dalje potiče agregaciju trombocita i aktivaciju endotelnih stanica. Konačni zajednički put koagulacije je pretvaranje fibrinogena u fibrin enzimatskom aktivnošću trombina i stvaranje tromba koji subtotalno ili totalno zatvara krvnu žilu. (15).

U studiji De Wooda i suradnika, rana koronarografija rađena je na 322 bolesnika s „transmuralnim infarktom“ karakateriziranim sa ST-elevacijom koji progredira do Q-zupca. Nakon 4 sata okluzija je bila prisutna u 87% bolesnika i smanjila se na 65% nakon 12-24 sata. Tromb je bilo moguće ukloniti u 52 od 59 koronarnih arterija koje su imale angiografske značajke tromboze (16). Angiografija je provedena i u 341 bolesnika s IM bez Q-zupca, većina kojih je imala NSTE-ACS. Totalna okluzija nađena je u 26% bolesnika nakon 24 sata, 37% između 24 i 72 sata i 42% između 72 sata i 7 dana nakon početka simptoma (17,18).

Navedene studije pokazuju da je STEMI uzrokovan totalnom akutnom trombotičkom okluzijom koronarne arterije. Također, pomogle su objasniti kasnija zapažanja u

odgovoru na fibrinolizu: uspostavljanje protoka u STEMI i potencijalna šteta u NSTE-ACS zbog protrombotičkog stanja nakon primjene fibrinolize (18).

STEMI je povezan s trombima bogatim eritrocitima (crveni trombi) koji su idealni za trombolitičku terapiju, dok bolesnici sa NSTE-ACS često imaju trombe bogate trombocitima (bijeli trombi), što može objasniti moguću štetnost trombolize u tih bolesnika. Navedeno je dovelo do teorije da je STEMI uzrokovan akutnom rupturom plaka, otpuštanjem velike količine tkivnoga faktora s inicijacijom koagulacijske kaskade. NSTE-ACS moguće nastaje subakutnom rupturom plaka sa sporijim otpuštanjem materijala unutar plaka što prije dovodi do aktiviranja trombocita i njihove adhezije. Opisano, naravno, predstavlja samo spektar događaja i ne postoji mogućnost definitivnog kliničkog određivanja svojstva patološkoga procesa (18).

3.5. Klinička prezentacija

Klasični simptomi AIM su središnja substernalna bol karaktera pritiska koja se širi u lijevo rame, vrat, čeljust ili lijevu ruku. Bol traje duže od 20 minuta, javlja se u mirovanju kao novonastala angina ili naglo pogoršanje postojeće angine. Često je praćena dispnejom, hladnim preznojavanjem, mučninom i strahom. Bolesnici se mogu prezentirati sa slikom kardiogenog šoka ili aresta. Oko 20% bolesnika s AKS ne mora se prezentirati s nelagodom u prsištu i umjesto toga imaju atipične simptome. Bezbolan AKS češće se javlja kod žena, dijabetičara, postoperativno i osoba starije dobi (19). Ponekad, AKS može se prepoznati samo retrospektivno nastankom komplikacija kao razvoj akutnog zatajivanja srca, mitralne regurgitacije ili periferne embolizacije muralnog tromba (18). Znakovi i simptomi se razlikuju ovisno o tome da li je infarktom zahvaćeno lijevo ili desno srce, a nalaz fizikalnog pregleda u nekim slučajevima može biti bez osobitosti.

Bolesnici s disfunkcijom lijeve klijetke mogu imati tahikardiju, krepitacije, tahipneju i treći srčani ton (S3). Šum regurgitacije mitralnog zalistka upućuje na ishemijsku disfunkciju mitralnog zalistka, njegovu rupturu ili remodeliranje ventrikula. Bolesnici s AIM desne klijetke mogu se prezentirati s povećanim jugularnim venskim tlakom, Kussmalovim znakom (porast jugularnog venskog tlaka inspiracijom) i S3. AIM desne klijetke je često prisutan uz inferiorni infarkt, a bolesnici mogu imati hipotenziju, osjetljivost krvnoga tlaka na nitrate i hipovolemiju (18).

Diferencijalna dijagnoza IM uključuje disekciju aorte, perikarditis, miokarditis, stresnu kardiomiopatiju (sindrom slomljenog srca ili Tako Tsubo kardiomiopatiju), akutnu plućnu emboliju, interkostalnu neuralgiju, kostohondritis, te poremećaj abdominalnih organa, kao peptični ulkus, pankreatitis, bilijarne kolike i dr.

3.6. Kako dijagnosticirati akutni infarkt miokarda

Svim bolesnicima koji se prezentiraju s boli u prsištu ili ostalim simptomima povezanima s AKS potrebno je napraviti i interpretirati elektrokardiogram (EKG) u roku od 10 minuta od dolaska (4,6,20). Time se olakšava diferenciranje između bolesnika koji imaju STEMI i NSTE-ACS što je važno zbog odabira terapije i prognoze.

Od laboratorijske dijagnostike potrebno je izvaditi CK-MB (izoenzim srčane kreatin kinaze) pri čemu bi, osim povišenja CK, aktivnost MB-frakcije trebala iznositi barem 10% ukupnoga CK. Posljednjih godina koristi se tzv. maseni CK-MB kao pouzdaniji parametar od CK-MB (%).

Kardiospecifični enzimi cTnT ili cTnI osjetljiviji su od CK-MB i predstavljaju „zlatni standard“ u dijagnostici AIM. Troponini se pojavljuju u krvi nekoliko sati nakon IM i ostaju povišeni do 14 dana (3). Mjere se pri prvoj procjeni stanja bolesnika i zatim nakon 3-6 sati kako bi se utvrdila nekroza miocita, što je potvrdna dijagnoza za AIM. Dodatno bi trebalo izvaditi cTnT ili cTnI nakon 6 sati nakon početka simptoma u bolesnika koji imaju normalnu razinu troponina, a postoji visoka sumnja na AIM.

Od ostalih nalaza, potrebno je izvaditi kalij i magnezij jer promjene njihovih koncentracija mogu precipitirati opasne aritmije. Razine kreatinina mogu govoriti o tome da li bolesnici imaju oslabljenu bubrežnu funkciju i o potrebi redukcije doze za određene lijekove. Svakako treba učiniti i kompletnu krvnu sliku (KKS) te koagulacijske testove: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) za praćenje unutrašnjeg puta zgrušavanja i praćenje heparinske terapije te protrombinsko vrijeme (PV) za praćenje vanjskog puta zgrušavanja. Lipidogram je potrebno napraviti unutar 24 sata.

Tijekom hospitalizacije trebalo bi izmjeriti funkciju lijevog ventrikula (LV) ehokardiogramom kako bi se utvrdila EF jer su bolesnici s EF <40% pod povećanim rizikom od smrti nakon otpusta iz bolnice.

3.7. Stratifikacija rizika

U AKS, bolesnici sa STEMI su pod najvećim rizikom smrti. Inicijanlna terapija za STEMI treba početi odmah nakon potvrde dijagnoze bez čekanja nalaza troponina. Reperfuzija treba početi unutar 30 minuta ako se radi fibrinoliza ili unutar 90 minuta ako se radi primarna PCI. Što prije bude otvorena krvna žila manji je mortalitet i očuvan je veći dio miokarda („vrijeme je miokard“) (20).

U stratifikaciji rizika za STEMI mogu pomoći TIMI bodovna ljestvica (engl. *TIMI risk score*) i GRACE bodovna ljestvica (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*). Navedene bodovne ljestvice su utemeljene na analizi velike neodabrane populacije bolesnika iz međunarodnog registra s punim spektrom akutnih koronarnih događaja. Faktori rizika izvedeni su neovisnim predviđanjima za smrt bolesnika u bolnici te za smrt koja uslijedi 6 mjeseci nakon otpuštanja (14).

Tablica 3. TIMI bodovna ljestvica kod nestabilne angine/IM bez ST elevacije (21)

			Rizik od smrtnog ishoda, IM, rekurentne ishemije unutar 14 dana		
Čimbenici rizika	**Bodovi**		**TIMI (zbroj)**	**Rizik (%)**	
Dob >65 godina	1		0-1	4,7	Niski
Rizični čimbenici CAD (mora ih biti ≥3)	1				
Obiteljska anamneza			2	8,3	
Hipertenzija					
Trenutno pušenje			3	13,2	Srednji
Povišen kolesterol					
Šećerna bolest			4	19,9	
Otprije poznata CAD sa stenozom ≥50%	1				
Korištenje aspirina unutar zadnjih 7 dana	1		5	26,2	Visoki
≥2 napada angine u prethodna 24 sata	1				
Depresija ST-spojnice ≥0,5 mm	1		6-7	40,9	
Povišeni srčani markeri	1				
CAD - koronarna arterijska bolest (engl. *coronary artery disease*); IM - infarkt miokarda					

Tablica 4. Varijable u GRACE izračunu rizika

Dob (godine)		Frekvencija pulsa (otkucaja u minuti)		Sistolički tlak (mmHg)		Killip klasa		Kreatinin (mg/dl)	
<40	0*	<70	0	<80	63	I	0	0-0,039	1
40-49	18	70-89	7	80-99	58	II	21	0,4-0,79	3
50-59	36	90-109	13	100-119	47	III	43	0,8-1,19	5
60-69	55	110-149	23	120-139	37	IV	64	1,2-1,59	7
70-79	73	150-199	36	140-159	26			1,6-1,99	9
≥80	91	>200	46	160-199	11			2-3,99	15
				>200	0			≥4	20
Kardijalni arest pri prijemu		43		Devijacija ST-spojnice		30		Povišeni srčani enzimi	15

*desno od varijabla navedeni su bodovi

Kategorija rizika	**Zbroj bodova (GRACE rizik)**	**Vjerojatnost smrtnog ishoda (%)**
NSTE-ACS: unutarbolnički mortalitet		
niski	1-108	<1
srednji	109-140	1-3
visoki	141-372	>3
NSTE-ACS: mortalitet nakon 6 mjeseci		
niski	1-88	<3
srednji	89-118	3-8
visoki	119-263	>8
STEMI: unutarbolnički mortalitet		
niski	49-125	<2
srednji	126-154	2-5
visoki	155-319	>5
STEMI: mortalitet nakon 6 mjeseci		
niski	27-99	<4,4
srednji	100-127	4,5-11
visoki	128-263	>11

Modificirano prema podacima s http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx (viđeno 4.6.2017.)

NSTE-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije

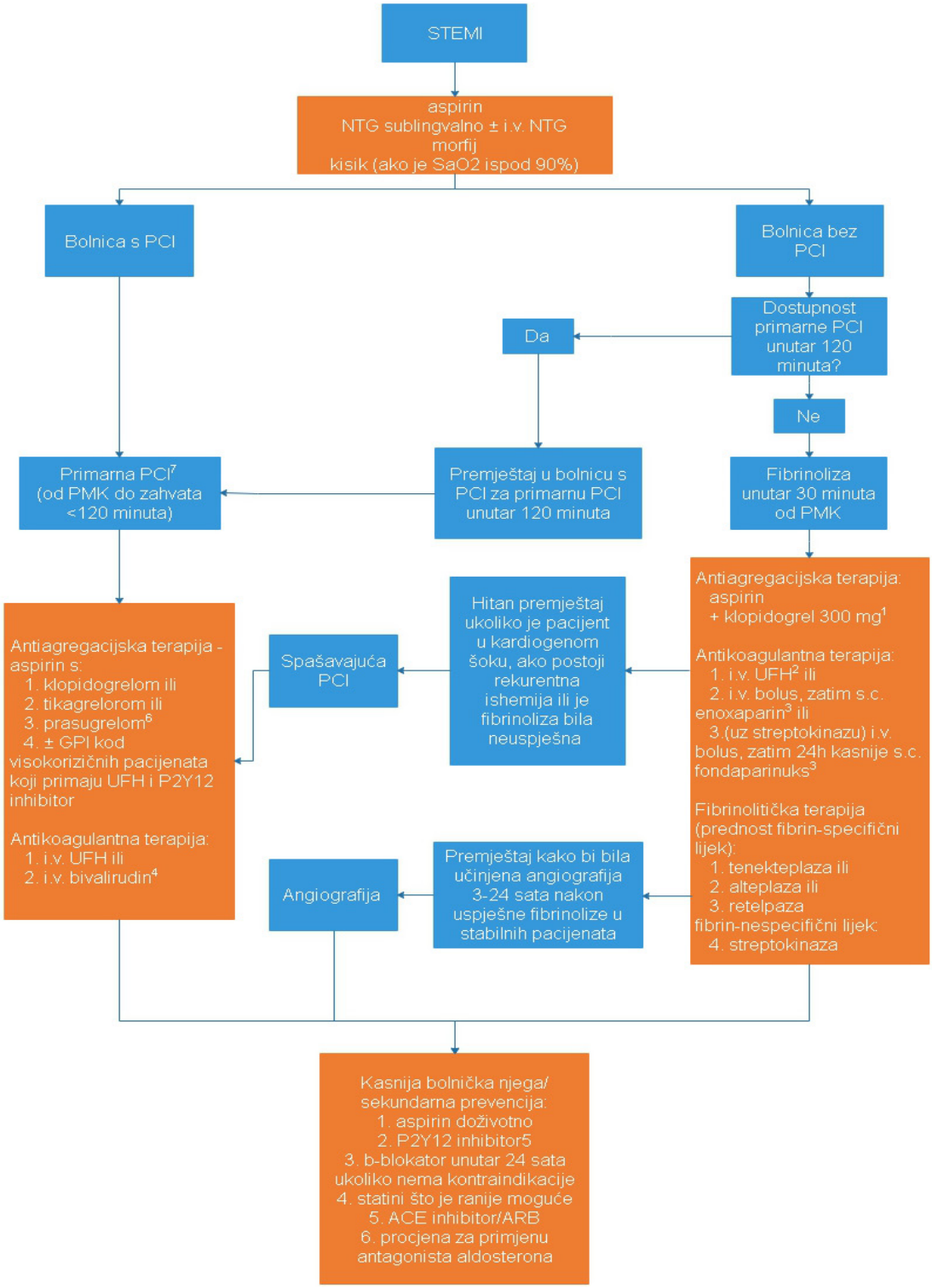
STE-ACS - akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom

3.8. Komplikacije akutnog infarkta miokarda

Jedna od najtežih komplikacija AIM je kardiogeni šok koje se pojavljuje u 5-10% hospitaliziranih bolesnika sa STEMI, sa smrtnošću oko 34% (22). Ostale komplikacije AIM su zatajivanje srca, valvularna disfunkcija, bradikardija, atrioventrikulski blok, perikarditis, cerebrovaskularni inzult (CVI) nastao sekundarno zbog embolizacije tromba iz lijevog ventrikula (LV), ruptura stijenke ili septuma LV, aneurizma LV te ventrikularne i atrijske tahiaritmije (23).

3.9. Inicijalno zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda

Rani ciljevi terapije u bolesnika s AKS su: (a) brzo uspostavljanje krvnog protoka u zahvaćenoj koronarnoj arteriji kako bi se smanjila zona infarkta; (b) prevenirati smrtni ishod i komplikacije; (c) prevenirati reokluziju arterije.
Kasni ciljevi su kontrola rizičnih faktora, prevencija novih KV događaja kao ponovnog infarkta, CVI, zatajivanja srca i poboljšanje kvalitete života (14).
Nakon snimljenog 12-kanalnog EKG-a i postavljene dijagnoze bolesnici bi trebali primiti aspirin u dozi od 300 mg (vidi poglavlje 5.1.) koji bi trebalo sažvakati i progutati ukoliko je bolesnik pri svijesti. Potrebno je postaviti venski put. Za smanjenje boli potrebno je dati morfij u dozi 4-8 mg i.v. te nastaviti u dozama od 2-8 mg u intervalima od 5-15 minuta (vidi poglavlje 9.1.). Primjenom nitrata povećava se koronarna perfuzija i rasterećuje rad srca smanjenjem predopterećenja (*preload*) i naknadnog opterećenja (*afterload*) (vidi poglavlje 4.1.). Hipoksemija može nastati kao sekvela zatajivanja srca i ventilacijsko-perfuzijskih abnormalnosti ili već postojati kao intrizična plućna bolest, a može se procijeniti preko pulsnog oksimetra (24). Kisik je indiciran u bolesnika koji imaju hipoksemiju, tj. saturaciju kisikom >90% (SaO_2), a daje se u dozi od 2-4 L/min putem maske ili nosnoga katetera (19,20). U bolesnika koji imaju normalnu SaO_2 ne bi trebalo davati kisik jer kisik može povećati arterijski tlak i sistemski vaskularni otpor i tako imati nepoželjne učinke. Ukoliko nema simptoma i znakove kongestivnoga zatajivanja srca, teške hipotenzije i bradikardije može se *per os* ili i.v primjeniti β-lokator (vidi poglavlje 4.2.) (4,6,20). Bolesnika je potrebno staviti na monitor i pratiti zbog mogućih aritmija, ishemije i promjena vitalnih znakova.
Algoritmi postupaka i terapije za STEMI i NSTEMI prikazani su na slici 2. i 3.

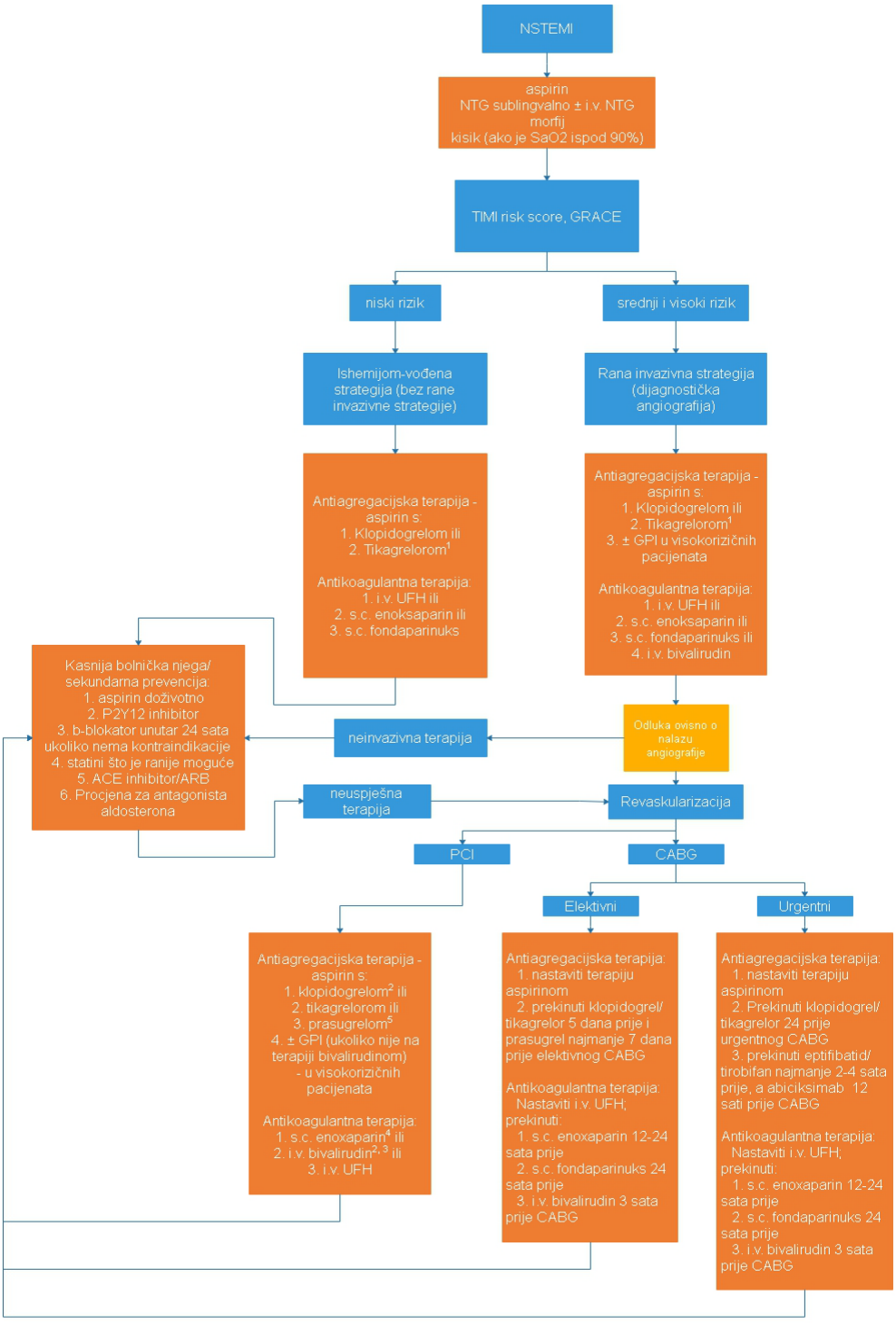


Slika 2. Algoritam liječenja STEMI

[1]Preporuča se primjena klopidogrela kada se primjenjuje fibrinolitička terapija. Ne daje se doza zasićenja ako je bolesnik stariji od 75 godina; [2]Daje se do 48 sati ili do revaskularizacije; [3]Daje se do 8 dana ili do otpusta iz bolnice; [4]Ukoliko je bolesnik već na terapiji UFH, potrebno je prekinuti infuziju UFH 30 minuta prije davanja bivalirudina; [5]Nastaviti barem 14 dana, a preporuča se godinu dana; [6]Prasugrel se preporuča ako je poznata koronarna anatomija i ako se planira PCI, ne preporuča se bolesnicima lakšima od 60 kg, starijim od 75 godina i koji su prebolili TIA/CVI; [7]moguć i CABG ovisno o indikaciji

(ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim; ARB - blokator angiotenzinskih receptora; GPI - GP IIb/IIIa inhibitor; i.v. - intravenski; NTG - nitroglicerin; PCI - perkutana koronarna intervencija; PMK - prvi medicinski kontakt; s.c. - supkutano; STEMI - infarkt miokarda s ST-elevacijom; UFH – nefrakcionirani heparin)

modificirano prema: Rogers KC, de Denus S, Finks SW. Poglavlje 8. Acute Coronary Syndromes. U: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL Wells BG, i sur., Pharmacotherapy: Principles and Practice. 4. izdanje. New York: *McGraw-Hill Companies*; 2016., str. 117.



Slika 3. Algoritam liječenja NSTEMI

[1]Za odabrane indikacije; [2]Kod bolesnika s velikim rizikom krvarenja; [3]Ukoliko je bolesnik već na terapiji UFH, potrebno je prekinuti infuziju UFH 30 minuta prije davanja bivalirudina; [4]Kod bolesnika sa NSTEMI ako je zadnja doza enoksaparina dana 8-12 sati prije PCI potrebna dodatna doza enoksaparina 0,3 mg/kg i.v.; [5]Prasugrel se preporuča ako je poznata koronarna anatomija i ako se planira PCI, ne preporuča se bolesnicima lakšima od 60 kg i koji su prebolili TIA/CVI;

(ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim; ARB - blokator angiotenzinskih receptora aspirin; CABG - aortokoronarno premoštenje; GPI - GP IIb/IIIa inhibitor; i.v. - intravenski; NSTEMI - infarkt miokarda bez ST-elevacije; NTG - nitroglicerin; PCI - perkutana koronarna intervencija; s.c. - supkutano; UFH – nefrakcionirani heparin)

modificirano prema: Rogers KC, de Denus S, Finks SW. Poglavlje 8. Acute Coronary Syndromes. U: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL Wells BG, i sur., Pharmacotherapy: Principles and Practice. 4. izdanje. New York: *McGraw-Hill Companies*; 2016., str 118.

3.10. Koronarna revaskularizacija

U bolesnika sa STEMI potrebna je brza reperfuzija kako bi se uspostavio koronarni protok jer je pokazano da je unutar prva 2-3 sata mogućnost spašavanja miokarda najveća tako da se može slobodno reći da je vrijeme miokard (25). Reperfuzija se može postići primjenom fibrinolitičke terapije, primarne PCI ili CABG. U manjeg dijela bolesnika može doći i do spontanog otvaranja okludirane koronarne arterije.

3.10.1. Perkutana koronarna intervencija

Primarna PCI je metoda izbora za bolesnike sa STEMI ako se može izvesti u predviđenom vremenskom okviru uz iskusnog operatera (6,20). Rezultati meta-analize koja je uspoređivala primarnu PCI i fibrinolizu pokazala je manji mortalitet primjenom primarne PCI (26). Čak 90% okludiranih arterija uspije se otvoriti primarnom PCI, za razliku od 60% primjenom fibrinolize (20). Idealan, tzv. TIMI-3 protok se postiže u 95% bolesnika u odnosu na 54% primjenom fibrinolize (27). Također je manje intrakranijalnh i velikih krvarenja primjenom primarne PCI.

Za indikaciju STEMI preporuča se učiniti rana reperfuzijska terapija s primarnom PCI unutar 90 minuta (do 120 minuta) od prvog medicinskog kontakta u bolesnika sa STEMI kojima su simptomi počeli unutar 12-24 sata (20). U kateterizacijskom laboratoriju se izvodi koronarna angiografija i intervencija koristeći trombektomiju, dilataciju balonom te postavljanjem metalnog stenta (BMS - engl. *bare-metal stent*) ili stenta koji izlučuje lijek (DES engl. *drug-eluting stent*) (19,20).

Za indikaciju NSTE-ACS potrebno je procijeniti rizik (TIMI bodovna ljestvica - tablica 3.; GRACE ljestvica - tablica 4.) kako bi se odabrala strategija liječenja. Bolesnike srednjeg i visokog rizika i bolesnike s akutnim zatajivanjem srca, u kardiogenom šoku, s tahiaritmijama, treba liječiti ranom invazivnom strategijom s intervencijom koja uključuje kateterizaciju, koronarnu angiografiju te PCI ili CABG (4,28). Bolesnici s niskim rizikom liječe se neinvazivnom strategijom s mogućnošću invazivne strategije ukoliko su bolesnici refraktorni na farmakoterapiju i u bolesnika sa znakovima ishemije (4,28).

U Hrvatskoj postoji tzv. „mreža“ intervencijskoga liječenja infarkta miokarda s 11 PCI centara, koja omogućuje da se liječi oko 540 – 550 bolesnika s akutnim STEMI-jem na milijun stanovnika (29).

3.10.2. Fibrinolitička terapija

Fibrinolitička terapija važna je reperfuzijska strategija u bolesnika sa STEMI, prvenstveno u situacijama kada nije moguće napraviti primarnu PCI unutar preporučenog vremenskog okvira (<120 minuta). Fibrinolizu se preporuča napraviti unutar 12 sati od početka simptoma ukoliko ne postoji kontraindikacija. Najbolji rezultati pokazani su u visokorizičnih bolesnika koji su liječeni unutar 1-2 sata nakon početka simptoma. Nakon prijema u bolnicu fibrinolitičku terapiju trebalo bi započeti unutar 30 minuta. Pokazano je da rana primjena fibrinolitičke terapije unutar 6 sati u usporedbi s placebom može spasiti 30 života na 1.000 bolesnika sa STEMI (30). Nije potrebno imati rezultate cTnT ili cTnI prije započinjanja terapije. Prehospitalna primjena fibrinolize može smanjiti mortalitet za 17% i sve više se preporuča (19,20). Prednost se daje fibrin-specifičnim lijekovima kao što su alteplaza, reteplaza i tenekteplaza (vidi poglavlje 7). Kontraindikacije za primjenu fibrinolize su navedene u tablici 5. Svi bolesnici nakon trombolize trebali bi biti podvrgnuti koronarografiji (vidi sliku 2.).

Tablica 5. Kontarindikacije za fibrinolitičku terapiju (6)

Apsolutne kontraindikacije	**Relativne kontraindikacije**
Hemoragijski CVI ili CVI nepoznate etiologije u anamnezi	TIA u zadnjih 6 mjeseci
Ishemijski CVI unutar 6 mjeseci	Peroralna antikoagulantna terapija
Ozljeda ili neoplazma CNS-a ili arteriovenska malformacija	Trudnoća ili period od 7 dana nakon poroda
Velika trauma, operacija ili ozljeda glave unatrag 3 tjedna	Refraktorna hipertenzija (sistolički tlak > 180 mmHg, dijastolički > 110 mmHg)
Gastrointestinalno krvarenje unatrag mjesec dana	Uznapredovala bolest jetre
Poznata hemoragijska dijateza	Infektivni endokarditis
Disekcija aorte	Aktivni peptički ulkus
Nekompresibilna punkcija unutar 24 sata	

CVI – cerebrovaskularni inzult; TIA – tranzitorna ishemijska ataka

4. ANTIISHEMIJSKI LIJEKOVI

Ishemija miokarda nastaje zbog nesrazmjera u opskrbi kisikom i metaboličkih zahtjeva miokarda. Prije trombolize i PCI, antiishemijska terapija je bila jedina djelotvorna terapija, a koristili su se nitrati, β-blokatori i blokatori kalcijskih kanala. Danas je njihova uloga manje važna i pokazuju marginalni korisni učinak bez reperfuzijske terapije. Ishemija je prisutna i nakon uspješnih modernih postupaka, te antiishemijski lijekovi još imaju ključno mjestu u zbrinjavanju bolesnika s AKS, pogotovo u liječenju akutne faze.

4.1. Nitrati

Nitrati su antiishemijski lijekovi imaju važnu ulogu u inicijalnom zbrinjavanju bolesnika s AKS, kroničnom anginom i u sekundarnoj prevenciji novih ishemijskih događaja.
Bol koja prestaje na primjenu sublingvalnog nitroglicerina može biti kardijalne etiologije ili zbog spazma jednjaka. Studija na 459 bolesnika koji su primljeni u hitni prijem, a prezentirali su se s bolovima u prsima, pokazala je kako je postotak onih koji su imali smanjenje bolova bio podjednaki kod 141 bolesnika s AKS i 275 bez AKS (35% prema 41%) (31).

Postoji nekoliko mehanizama kojima nitrati smanjuju ishemijsku bol. Oni dilatiraju koronarne arterije i arteriole i poboljšavaju kolateralni krvotok srca, što dovodi do preusmjeravanja normalno perfundiranih područja prema ishemijskim, osobito u subendokard. U malom broju bolesnika mogu otvoriti okludirane koronarne arterije. Nitrati također dilatiraju sistemski venski sustav djelujući poglavito na mezenterijski i splanhični venski bazen, smanjujući *preload*, a time i volumen klijetki. Nitrati smanjuju plućni okluzivni kapilarni tlak što je korisno ako postoji kongestija pluća. Dilatacija sistemskog arterijskog stabla događa se u manjoj mjeri nego venskoga stabla, što dovodi do smanjenja *afterloada* i napetosti stijenke miokarda (bolja perfuzija subendokarda), rasterećujući rad srca i potrošnju kisika, te mijenjajući restriktivni obrazac punjenja klijetki (32).
Nitrati nespecifično relaksiraju glatke mišićne stanice preko direktnog djelovanja na tkiva, učinkom neovisnim o bilo kojem neurotransmiteru. Ulaskom u glatke mišićne stanice krvnih žila vežu se za endogene sulfhidirlne skupine i tvore S-nitrozotiole koji se u nekoliko koraka pretvaraju u dušikov oksid (NO). U fiziološkim uvjetima endotel

otpušta NO koji djeluje kao endogeni nitrat. U bolesnika s ishemijskom bolesti srca kojima je oštećen endotel koronarnih žila, primjena nitrata inducira stvaranje NO (14). Nastali NO stimulira gvanidil-ciklazu na proizvodnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) koji smanjuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija i time relaksira glatke mišićne stanice i dovodi do vazodilatacije. Pokazano je da stimulacija gvalnidil ciklaze NO-om može djelovati inhibicijski na agregaciju trombocita te antikoagulantno. Klinička korist toga još nije utvrđena (33).

Najčešće nuspojave nitrata su hipotenzija, tahikardija i glavobolja. Hipotenzija se može korigirati nadoknadom tekućine i ta nadoknada, iako korigira *preload*, ne smanjuje antiishemijski učinak. Hipotenzija može paradoksno biti praćena bradikardijom, a nastaje kao manifestacija von Bezold-Jarischovog refleksa. Produžena primjena visokih doza intravenskog nitroglicerina može dovesti do methemoglobinemije i rezistencije na heparin.

Poseban oprez kod primjene nitroglicerina potreban je pri:

- sistoličkom tlaku ispod 90 mmHg ili smanjenju ≥30 mmHg od bazalnih vrijednosti tlaka jer mogu dovesti do simptomatske hipotenzije i hemodinamske dekompenzacije, osobito ako postoji smanjenje cirkulirajućeg volumena
- bradikardiji ispod 50 otkucaja u minuti ili tahikardiji više od 100 otkucaja u minuti
- ako se sumnja ili je dijagnosticiran infarkt desnoga srca - oprez je potreban kod bolesnika koji imaju inferiorni infarkt s mogućim zahvaćanjem desnoga ventrikula što se javlja u otprilike 40% bolesnika jer oni ovise o *preloadu* koji im održava minutni volumen
- uzimanju inhibitora fosfodiesteraze-5 kao što su sildenafil, vardenafil i tadalafil jer je primjena nitrata kontraindicirana ako se ovi lijekovi koriste u zadnjih 24 sata (36 sati za tadalafil) jer mogu izazvati tešku hipotenziju
- hipertrofičnoj kardiomiopatiji, jer mogu povećati opstrukciju izlaznog trakta
- teškoj aortnoj stenozi (34).

Dostupni oblici nitrata su za sublingvalnu, intravensku i oralnu primjenu. Sublingvalna primjena zaobilazi prvi prolaz kroz jetru i njen metabolizam, te se efektivna doza brzo pojavljuje u cirkulaciji. Poluvrijeme eliminacije je 30-60 minuta. Daje se u indikaciji AIM u dozi od 0,4 mg svakih pet minuta, ukupno do tri puta, nakon čega treba provjeriti krvni tlak i prisutnost bolova što će odrediti da li nastaviti terapiju intravenskim nitratima

(4,6,20). Nakon što se lijek primjeni, bolesnika treba promatrati da li ima smanjenja simptoma i dolazi li do promjena u hemodinamici.

Studija GISSI-3 randomizirala je 19.394 bolesnika u skupine koje su intravenski primali nitroglicerin prva 24 sata te nakon toga nitroglicerin transdermalno (flaster 10 mg; skidan svaki dan prije spavanja) ili placebo 6 tjedana i one koji su nakon intravenskog nitroglicerina primali lizinopril ili placebo 6 tjedana. Studija nije pokazala značajnu korist nitrata u smanjenju smrtnosti nakon 6 tjedana (6,52% prema 6,92%,), iako je podskupina koja je primala nitrate i lizinopril imala najmanju smrtnost (OR 0,83 prema 0,88) što bi moglo govoriti o aditivnom učinku ta dva lijeka (35). Šestomjesečno praćenje nakon studije, prestankom primjene nitrata nakon šest tjedana, nije pokazalo smanjenje smrtnosti (18,4% prema 18,9%) (36).

Intravenski nitrati su učinkovitiji od sublingvalnih što se tiče smanjenja simptoma i regresije depresije ST-spojnice. Daju se bolesnicima koji imaju refrakternu ishemijsku bol nakon tri doze sublingvalnog nitroglicerina i morfija. Doziranje ovisi o krvnom tlaku. Cilj je smanjiti bolove i krvni tlak 10% ispod bazalnih vrijednosti normotenzivnih bolesnika, te 25-30% kod hipertenzivnih. Tlak ne bi trebao pasti ispod 90 mmHg ili više od 30 mmHg. Početna doza je 5-10 μg/min, ako je potrebno doza se povećava za 5-20 μg/min svakih 10 minuta i ne bi trebala prelaziti 400 μg/min.
Tolerancija na nitrate se u većine bolesnika razvija nakon 24 sata. Ipak, u AKS nisu potrebne produžene infuzije nitrata, jer ne treba odgađati reperfuzijsku terapiju primarnom PCI ili fibrinolitičkom terapijom.

Meta-analiza koja je uključila GISSI-3, ISSIS-4 i 20 manjih studija (11 intravenskih i 9 oralnih primjena) na oko 81.000 bolesnika pokazala je da je korist nitrata za preživljenje marginalna i mora se ograničiti na kontrolu hipertenzije, plućne kongestije i refraktorne ishemije.

Nitrati su dio kombiniranog modaliteta terapije bolova u prsima, ishemije miokarda, zatajivanja srca i hipertenzije u bolesnika s AKS. Bol u prsima može se kontrolirati morfijem, ishemija kisikom (ako je SaO_2 ispod 90%), β-blokatorima te reperfuzijskom terapijom. Za plućnu kongestiju često je potrebna kombinacija diuretika, nitrata i morfija, dok se snižavanje tlaka može postići kombinacijom β-blokatora, nitrata i anksiolitičke terapije (34).

4.2. β-blokatori

β-blokatori imaju važnu ulogu u širokom spektru kardiovaskularnih bolesti, a pokazuju i koristan učinak u bolesnika s ishemijom miokarda.

Mehanizam djelovanja β-blokatora temelji se na kompetitivnoj inhibiciji učinka katekolamina na srce. β-blokatori smanjuju automatizam čvorova i brzinu provođenja impulsa kroz srce, povisuju prag aktivacije miocita smanjujući tako rizik od ventrikularne fibrilacije, a time i iznenadne smrti (37). Nastalo usporenje ritma produžuje vrijeme dijastole i poboljšava koronarnu perfuziju koja se događa u dijastoli. Smanjenjem sistemskoga tlaka (*afterload*), ritma i kontraktilnosti smanjuje se potreba srčanog mišića za kisikom i smanjuje ishemijska bol. Pokazano je da β-blokatori smanjuju remodeliranje srca, restriktivni obrazac punjenja i poboljšavaju funkciju lijeve klijetke ovisno o veličini infarkta (38). Koristan učinak je i smanjenje reperfuzijske ozlijede gore navedenim mehanizmima, a opisano je čak i smanjenje agregacije trombocita (39).

Mnoge studije rađene su u vrijeme kada se nije provodila reperfuzijska terapija, niti dugoročno primjenjivala terapija antiagregacijskim lijekovima i statinima.

Sigurnosni profil rane rutinske primjene intavenskih β-blokatora istražila je studija COMMIT/CCS2 koja je randomizirala 45.852 bolesnika s AIM unutar 24 sata, koji su primali metoprolol (intravenski u dozi od 5 mg do 15 mg, te nakon toga oralna primjena u visokoj dozi od 200 mg/dan) ili placebo. Nije pokazano poboljšanje u zajedničkom ishodu smrti i rekurentnog IM, ali je vidljivo smanjenje reinfarkcije i epizoda ventrikularnih fibrilacija (VF) u bolesnika s metoprololom (5 manje događaja na 1000). Također, povećan je rizik kardiogenog šoka u grupi s metoprololom (11 više na 1000) i to u osoba s kongestijom klase Killip II ili III (40).

Meta-analiza koja je uključivala 73.396 bolesnika s AKS pokazala je smanjenje relativnog rizika za 8% za mortalitet tijekom hospitalizacije primjenom β-blokatora, bez povećanja u incidenciji kardiogenog šoka (41).

Studija koje je uključivala 21.822 bolesnika sa NSTEMI pokazala je da je u bolesnika s rizikom razvoja kardiogenog šoka (dob >70 godina, puls >110/min, sistolički tlak >120 mmHg) taj rizik povećan unutar 24 sata nakon hospitalizacije (42). U tim studijama bolesnici nisu prošli titraciju lijeka pa je moguće da se pažljivijom primjenom te

opasnosti izbjegnu. U većini bolesnika je ipak bolje pričekati hemodinamsku stabilizaciju i koristiti oralnu terapiju umjesto intravenske.
Nema dovoljno dokaza za korisnost β-blokatora kod bolesnika liječenih fibrinolitičkom terapijom, a oni koji postoje dolaze iz studija rađenim na bolesnicima koji nisu liječeni reperfuzijom. Neke studije su pokazale da neposredna intravenska terapija β-blokatorima može smanjiti incidenciju intrakranijalnog krvarenja. U studiji koja je obuhvatila 60.329 bolesnika liječenih alteplazom pokazano je smanjenje intracerebralnog krvarenja (0,67% prema 1%; 95% CI, 0,57-0,84) u odnosu na one koji nisu primili terapiju β-blokatorima (43).
Ipak, ostale studije ili nisu pokazale korist ili pokazuju tek marginalnu korist, a ako se i koriste s fibrinolitičkom terapijom benefit je pokazan ne u smanjenju smrtnosti nego u smanjenju rekurentnih ishemijskih događaja, tako da upotreba intravenske terapije nije rutinska.

Gore prikazani dokazi mogu služiti kao temelj preporukama primjene β-blokatora i za bolesnike liječene primarnom PCI. Postoje i neslaganja oko koristi β-blokatora budući da njihovu korisnost i važnost nadmašuje optimalna revaskularizacija. Postoji nekoliko opservacijskih studija koje su pokazale manju incidenciju ukupne smrtnosti (2,8% prema 4,1%; 95% CI, 0,27-0,78), tijekom jedne godine primjenom β-blokatora (44). Prijašnje opservacijske studije nisu pokazale korist (45,46).

Dvije slijedeće prikazane studije nisu pokazale korist uvođenja rutinske primjene intravenskih β-blokatora, a i kliničko iskustvo je pokazalo da je intravenska terapija pogoršala ishode u bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću ili sa zatajivanjem srca Killip stupnja II ili III. Studija METOCARD-CNIC uključila je 270 bolesnika s Killip stupnjem II i niže s prednjim STEMI koji su primali metoprolol 5 mg i.v. ili bez β-blokatora prije PCI. Pokazano je smanjenje zone infarkta na MR-u i poboljšanje EF (2,67% prema 3,49%). Nedostaci studije su da nije imala placebo skupinu i isključila je bolesnike s inferiornim IM (47).
Studija EARLY-BAMI randomizirala je 683 bolesnika sa STEMI u skupine koje su primale metoprolol 5 mg i.v. (2 bolusa od kojih je jedan primijenjen odmah) ili placebo prije PCI. Nakon 30 dana nije pokazana razlika u veličini infarkta na MR-u (15,3% prema 14,9%) (48).
CADILLAC, retrospektivna studija na 2.082 bolesnika pokazala je da je nakon 30 dana u bolesnika koji su primili β-blokator periproceduralno smrtnost manja (1,5% prema

2,8%), ali to smanjenje ograničeno je na bolesnike koji prije infarkta nisu primali terapiju β-blokatorima (49). Zaključno, ne postoji konzistentni dokaz korisnog učinka intravenske primjene β-blokatora periproceduralno prije PCI (50).

Oralni β-blokatori trebali bi se započeti u prvih 24 sata u bolesnika sa STEMI koji nemaju kontraindikacije (znakove zatajivanja srca, visoki rizik od kardiogenog šoka, PR interval manji od 0,24 sekunde, atrioventrikularni blok II. i III. stupnja, akutnu tešku astmu). Oralne β-blokatore trebalo bi započeti primjenjivati unutar 24 sata te nastaviti tijekom i nakon hospitalizacije. To se odnosi na bolesnike sa STEMI koji se liječe reperfuzijom i na bolesnike sa NSTEMI. Bolesnici koji inicijalno imaju kontraindikacije za primjenu β-blokatora u prvih 24 sata nakon STEMI, potrebna je revaluacija kako bi se procijenila da li je moguća naknadna upotreba terapije (4,6,51)

Analizom registra ISACS-TC, (International Survey of Acute Coronary Syndromes in Transitional Countries) u kojem sudjeluje i Hrvatska, željelo se istražiti da li primjena β-blokatora *per os* unutar 24 sata nakon AKS u ima utjecaj na preživljenje i funkciju LV. U analizu je uključeno 5.292 bolesnika (ostali su bili isključeni iz studije jer su β-blokator primili intravenski). Primarni ishod bila je incidencija unutarbolničkog mortaliteta, a sekundarni incidencija disfunkcije LV definirana kao EF <40%. 1.377 bolesnika β-blokator je primilo unutar 24 sata, a 3.882 bolesnika nakon 24 sata. Rana primjena β-blokatora bila je povezana sa značajno nižom incidencijom i unutarbolničke smrtnosti (OR 0,41; 95% CI, 0,21-0,80) i disfunkcije LV (OR 0,57; 95% CI, 0,42- 0,78). Ta razlika nije bila značajna u bolesnika s Killip stupnjem III i IV. Rezultati stoga ukazuju da bi primjenu β-blokatora *per os* trebalo započeti unutar prvih 24 sata (52).
Primjena intravenske terapije β-blokatorima trebala bi se ograničiti na bolesnike koji imaju tahiartimije, hipertenziju ili refrakternu ishemiju.
Preporuča se upotreba kardioselektivnih β-blokatora. Doze nekih β-blokatora su:

- bisoprolol 1,25-2,5 mg *per os* najviše do doze od 10 mg
- esmolol kratko djelujući β-blokator s poluvremenom života od 9 minuta može se koristiti u bolesnika kojima želimo provjeriti da li mogu tolerirati β-blokadu, npr. u bolesnika s relativnim kontraindikacijama. Daje se u dozi (50 μg/kg/min do 300 μg/kg/min i.v.)
- karvedilol 6,25 mg *per os* 2 puta dnevno, (do 25 mg 2 puta dnevno)
- metoprolol tartarat 25-50 mg svakih 6 do 12 h *per os*, zatim slijedećih 2-3 dana dvaput dnevno (do 200 mg) (50).

4.3. Ostali antiishemijski lijekovi

Blokatori kalcijskih kanala su lijekovi koji svoj antiishemijski učinak postižu tako da smanjuju *afterload* kao posljedicu smanjenoga tlaka i kontraktilnosti srca, imaju vazodilatacijski učinak na koronarne arterija, a ne-dihidropiridini (verapamil i diltiazem) usporavaju ritam srca. Analiza 28 randomiziranih kontroliranih studija nije pokazala da je primjenom blokatora kalcijskih kanala u ranoj ili kasnoj fazi STEMI smanjena učestalost reinfarkta (20).

Nema dokaza za upotrebu antagonista kalcija u profilaktičku svrhu u akutnoj fazi IM, a meta-analiza je pokazala čak i trend prema lošijim ishodima (53).Navedeni lijekovi se mogu primjenjivati ako postoji kontraindikacija za β-blokatore, osobito u opstruktivnim bolestima dišnog sustava. Treba biti oprezan s njihovom primjenom u bolesnika s oslabljenom funkcijom LV. Dihidropiridini nisu pokazali korisnost nakon STEMI i trebali bi se ograničiti na indikacije hipertenzije i angine (6). NAMIS studija je pokazala da nifedipin (20 mg svaka 4 sata, 14 dana) nije smanjio zonu infarkta, a između 171 bolesnika koji su randomizirani s placebom mortalitet je bio nešto viši u skupini s nifedipinom (8,5% prema 10,1%) (54). Nifedipin je kontraindiciran u bolesnika sa STEMI zbog moguće hipotenzije i refleksne tahikardije (20).
Ostali antiishemijski lijekovi kao: molsidomin, donor NO (55); nikorandil, ATP ovisan aktivator kalijevih kanala (56); ranolazin koji blokira kasnu struju natrija (I_{Na}) (57); trimetazidin koji mijenja metablizam srca prelaskom s oksidacije masnih kiselina na metabolizam glukoze inhibicijom mitohondrijskih enzima (58) nisu pokazali bolje ishode u liječenju AKS.

Ivabradin je lijek koji blokira I_f u SA čvoru. Usporuje srčani ritam bez utjecaja na kontraktilnost i krvni tlak. Rezultat je smanjena potreba miokarda za kisikom i bolja perfuzija. Sigurnost primjene ivabradina pokazala je studija na 144 bolesnika sa STEMI kojima je PCI bila rađena unutar 6 sati nakon početka simptoma. Oni su bili randomizirani u dvije skupine u kojoj je jedna primala ivabradin (5 mg u bolusu i.v. tijekom 30 sekundi, zatim 5 mg i.v. tijekom 8 sati), a druga placebo. U obje gupe pokazano je usporenje srčanog ritma, s bržim i značajnijim usporenjem u skupini s ivabradinom (usporenje ritma od 22,2 ±1,3 prema 8,9 ±1,8; P<0,0001). Nije bilo razlike u koncentracijama srčanih markera (CK-MB, cTnT, cTnI). U skupini s ivabradinom pokazano je smanjenje endijastoličkog (87,1 ±28,2 prema 117,8 ±21,4 ml; P=0,01) i

endsistoličkog (42,5±19,0 prema 59,1±11,3 ml; P=0,03) volumena LV. Ivabradin nije pokazao loše ishode (59) i neki slični lijekovi u skoroj budućnosti možda bi mogli imati i značajnije mjesto u liječenju AKS.

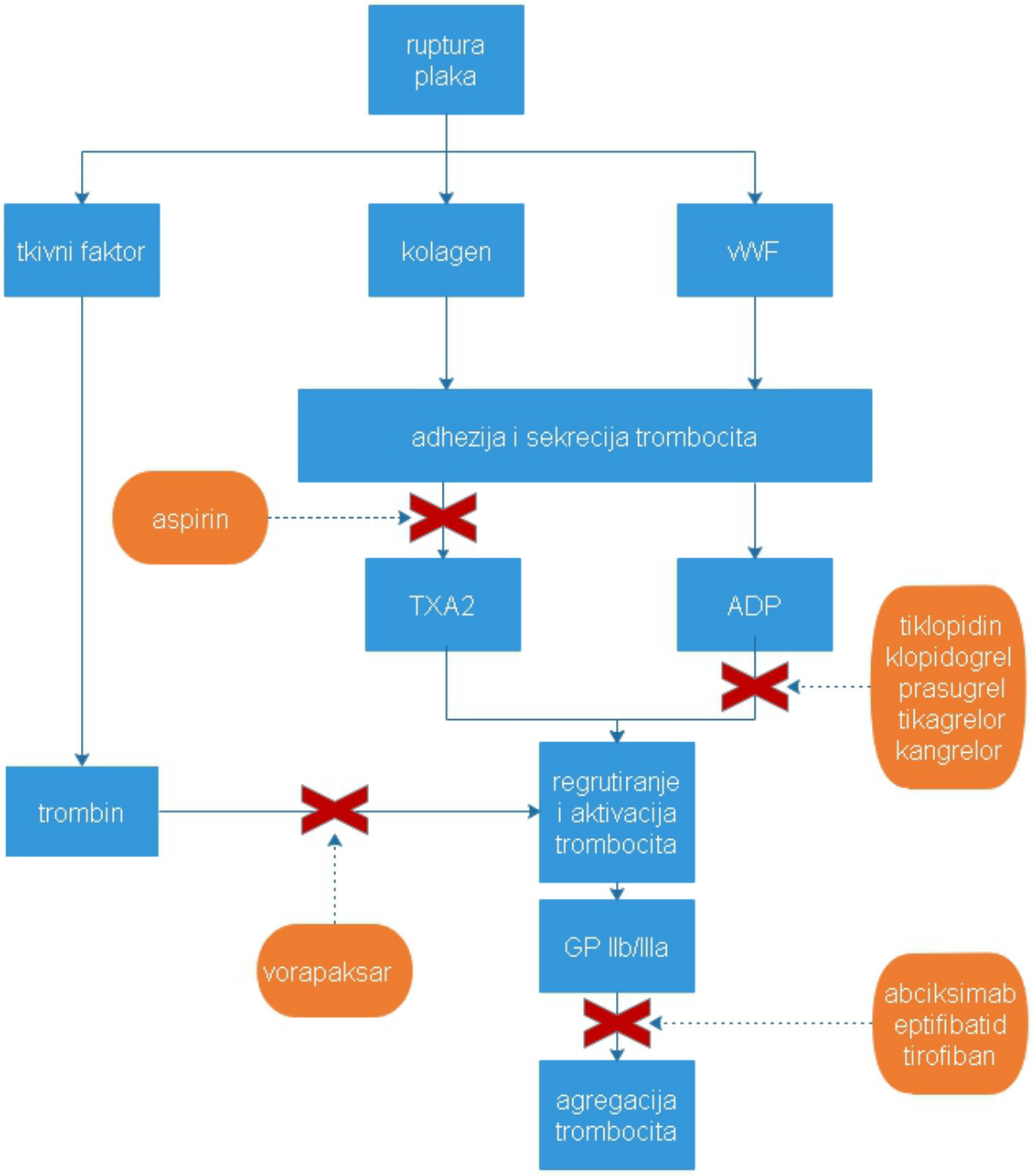
5. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

Aterosklerotske lezije u stijenci koronarnih arterija povezane su sa stvaranjem opstruktivnih i neopstruktivnih plakova (60). Oštećenjem fibrozne kape aterosklerotskog plaka krv dolazi u kontakt s kolagenom u ekstracelularnom matriksu i tkivnim faktorom, jednim od komponenti ateroma, što posljedično dovodi do formiranja tromba koje se posredovano adhezijom, aktivacijom i agregacijom trombocita (61–63). Aterotromboza, disrupcija aterosklerotske lezije sa stvaranjem tromba, glavni je uzrok AKS.

S obzirom na navedeno, antiagregacijski ili antitrombocitni lijekovi temelj su u prevenciji i liječenju AKS jer, uz to što inhibiraju adheziju, aktivaciju i agregaciju trombocita smanjuju broj neželjenih trombotskih događaja (ponovna revaskularizacija koronarnih arterija, rekurentni IM, CVI, srčana smrt) (64,65). Antiagregacijski lijekovi koriste se i uz reperfuziju fibrinolizom, budući da fibrinoliza pojačava oslobađanje trombina, snažnog aktivatora trombocita koji je vezan u sredini ugruška. Također, antitrombocitni lijekove se koriste pri PCI jer sprečavaju trombozu i mikroembolizaciju do koje može doći nakon rekanalizacije zbog turbulentnog protoka krvi na mjestu gdje je ostao rupturirani plak. Nakon PCI primjenjuje se produljena dvojna antitrombocitna terapije (DAPT - engl. *dual antiplatelet therapy*) do najčešće 12 mjeseci jer smanjuje rizik za nastanak tromboze u stentu, reinfarkt miokarda i kardiovaskularnu smrt (66).

Antiagregacijski lijekovi djeluju različito na funkciju trombocita smanjujući njihovu aktivaciju, agregaciju, otpuštanje granula i trombocitima posredovanu konstrikciju krvnih žila. Prema mehanizmu djelovanja, mogu se podijeliti na:

- Acetilsalicilna kiselina (ASK) ireverzibilno inhibira enzim ciklooksigenazu 1 (COX-1 engl. *cyclooxygenase 1*) i time sintezu TXA2
- Tiklopidin, klopidogrel i prasugrel ireverzibilno blokiraju $P2Y_{12}$ ADP receptor na površini trombocita; kangrelor i tikagrelor su reverzibilni inhibitori receptora $P2Y_{12}$
- Abciksimab, eptifibatid i tirofiban inhibiraju krajnji zajednički put agregacije trombocita blokirajući vezanje fibrinogena i vWF za glikoproteinski (GP) IIb/IIIa receptor na površini trombocita (Slika 4.)



Slika 4. Mjesta djelovanja antiagregacijskih lijekova. Modificirano prema Weitz J: Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease, U: Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow ; Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015., str. 1819.

5.1. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina (ASK) je nesteroidni protuupalni lijek koji je u upotrebi više od jednog stoljeća. Osim svojih analgetičkih, protuupalnih i antipiretičkih svojstava, važno

je njegovo antiagregacijsko djelovanje, koje je otkriveno 1967. (67). ASK je jedan od temeljnih lijekova u liječenju širokog spektra kardiovaskularnih bolesti (KVB) (9).

ASK selektivnom acetilacijom serinskih ostataka na poziciji 529 (Ser529) ireverzibilno inaktivira ciklooksigenaznu aktivnost prostaglandina H (PGH), blokiranjem enzima COX-1 i COX-2. Ti izoenzimi kataliziraju konverziju arahidonske kiseline u PGH2 koji postaje supstrat nekoliko izomeraza čijim djelovanjem među ostalima nastaju prostaciklin (PGI_2), te preko tromboksan sintaze TXA2.

TXA2 aktivira trombocite i pojačava njihovu agregaciju preko tromboksan-peroksidaznih (TP) receptora. Veće doze aspirina potrebne su za inaktivaciju COX-2 nego COX-1. U endotelnim stanicama, gdje PGI_2 djeluje kao vazodilatator, COX-2 se inaktivira tek pri vrlo visokim dozama ASK (>1 g/dan). Zreli trombociti izražavaju samo COX-1, koji je u tim stanicama osobito osjetljiv na ASK već u malim dozama (75-150 mg) (68).

Budući da je inaktivacija COX-1 ireverzibilna, a trombociti ne posjeduju jezgru, sinteza THX2 je zaustavljena kroz cijeli životni vijek trombocita (7-10 dana). Time ASK već u malim dozama kroz dulji period inhibira aktivnost i smanjuje agregaciju trombocita. ASK na proces agregacije i koagulacije djeluje i mehanizmima neovisnima o inhibiciji COX-1 enzima (63,68).

ASK se apsorbira u gornjem gastrointestinalnom sustavu preko mukoze želuca, a u krvi se pojavljuje unutar 10 minuta (69), a vršnu koncentraciju i antitrombocitni učinak postiže unutar 60 minuta od primjene (70). Kada je potrebna brza inhibicija trombocita, npr. pri inicijalnom zbrinjavanju AKS, kao periproceduralna farmakoterapija, tabletu (najmanje 160 mg, non-*enteric*-coated) je potrebno sažvakati kako bi apsorpcija započela već preko bukalne sluznice (6,69,71).

ASK se razgrađuje u inaktivni oblik pomoću esteraza u krvi i jetri (70), te se najvećim dijelom izlučuje urinom u obliku salicilurične kiseline (72).

ASK se široko primjenjuje u sekundarnoj prevenciji u bolesnika s CAD, cerebrovaskularnim i perifernim vaskularnim bolestima. Učinkovitost u smanjenju smrtnosti i ishemijskih neželjenih događaja uključujući IM i CVI u bolesnika s CAD, pokazana je na mnogim kliničkim studijama na velikom broju bolesnika s AKS (10,17,18,19), te je dovela do gotovo univerzalene primjene ASK u bolesnika

podvrgnutima revaskularizaciji miokarda. Budući da mehanizmi aktivacije trombocita uključuju i putove koji su neovisni o COX-1, razvijeni su i drugi lijekovi s kojima ASK djeluje komplementarno. Oni se mogu primjenjivati kao DAPT.

Prema akutno važećim smjernicama ASK se u AKS daje u dozi 162-325 mg. Tableta se sažvače kako bi se postigao brz antitrombocitni učinak. Ukoliko tabletu nije moguće dati oralnim putem, moguća je intravenska primjena u i to u manjim dozama kako bi se izbjegla inhibicija PGI_2 (75), te se preporučuju doze 80-150 mg (71,74). Nakon toga ASK se daje doživotno u dozi održavanja od 75-100 mg dnevno (4,6,20).

CURRENT-OASIS 7 je bila prospektivna randomizirana studija s bolesnicima s AKS koji su predviđeni za PCI. Visoke doze održavanja ASK (300-325 mg/dan) su uspoređene s niskim dozama (75-100 mg/dan) kao i dvostruke doze klopidogrela sa standardom dozom. Pokazano je da su niske doze u najmanju ruku jednako učinkovite kao i visoke doze. Nije bilo razlike u primarnom ishodu kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili CVI na kraju studije (76).

Najčešće nuspojave primjene ASK su tegobe u gastrointestinalnom sustavu u rasponu od dispepsije, erozivnog gastritisa, ulkusa do krvarenja i perforacije (77). Meta-analiza *Antithrombotic Trialists' Collaboration* pokazala je proporcionalno povećanje rizika ekstrakranijalnog krvarenja za oko 60% uz primjenu ASK (73). Opisane su tri vrste osjetljivosti na ASK: astma, kožna preosjetljivost i anafilaktička reakcija (73).

Rezistencija podrazumijeva nemogućnost ASK da inhibira proizvodnju THX2, bilo da se radi o poremećaju apsorpcije, povećanoj sintezi THX2 ili sintezi neovisnoj o COX-1 (78), a može se liječiti povećanom dozom ili dodavanjem drugog antiagregacijskog lijeka. Velika studija ASCET nije pokazala povezanost između izmjerene rezistencije na ASK i lošijih kliničkih ishoda (79) te prema konsenzusu stručnjaka laboratorijsko mjerenje učinka ASK nije toliko važno kao što je to primjerice, kod upotrebe klopidogrela (80).

5.2. Inhibitori $P2Y_{12}$ receptora

Adenozin difosfat (ADP) na trombocite djeluje preko $P2Y_1$ i $P2Y_{12}$ receptora. Iako su oba receptora važna za njihovu agregaciju, signalni put preko $P2Y_{12}$ receptora ima odlučujuću ulogu i u stabilizaciji agregata (81,82). Inhibitori $P2Y_{12}$ receptora koriste se

u akutnoj i kroničnoj prevenciji ishemijskih događaja. Tienopiridini su selektivni, ireverzibilni inhibitori $P2Y_{12}$ receptora. Glavni predstavnici inhibitora $P2Y_{12}$ receptora i njihova farmakološka svojstva prikazana su u tablici 6.

Tablica 6. Farmakološka svojstva $P2Y_{12}$ inhibitora

	Tiklopidin	**Klopidogrel**	**Prasugrel**	**Tikagrelor**	**Kangrelor**
Klasa	Tienopiridin	Tienopiridin	Tienopiridin	Ciklopentil triazolopirimidin	Analog ATP-a
Reverzibilnost	Ne	Ne	Ne	Da	Da
Metabolizam	Prolijek	Prolijek	Prolijek	Direktni	Direktni
Oblik lijeka	Oralni	Oralni	Oralni	Oralni	Intravenozni
Poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita	12 sati	30 minuta nakon doze od 75 mg	7,4 sati	9 sati	3-6 minuta
Metabolizam	prelazi u aktivni oblik preko CYP2C19	oksidira se u dva koraka u aktivni oblik najviše preko CYP2C19	prelazu u aktivni oblik preko CYP3A4 i CYP2B6	prelazi u aktivni oblik preko CYP3A4/5	neovisan o jetrenoj funkciji; brzo se defosforilizira u inaktivni oblik
Prilagodba doze u CKD	ne preporuča se	Ne treba prilagođavati dozu	ne preporuča se ako je GFR <15 mL/min/1,73 m^2	ne preporuča se ako je GFR <15 mL/min/1,73 m^2	Ne treba prilagođavati dozu
Početak djelovanja doze zasićenja (vršna inhibicija trombocita)	24-48 sata	unutar 2 sata nakon doze od 600 mg	unutar 1-1,5 sata nakon doze od 60mg	unutar 1 sata nakon doze od 180 mg	Unutar 2 minute nakon doze od 30 μ/kg u bolusu
Vrijeme djelovanja	7-10	7-10 dana	7-10 dana	3-5 dana	1-2 sata
Prekinuti prije operacije	10-14 dana	5 dana prije elektivne, 24 sata prije urgentne	7dana	5 dana prije elektivne, 24 sata prije urgentne	1 sat

ATP – adenozin trifosfat
CDK – engl. *chronic kidney disease*, kronična bolest bubrega
GFR – engl. *glomerular filtration rate*, glomerularna filtracija
Tablica modificirana prema: Avanzas P, Morís C, Clemmensen P. Antiplatelet Therapy. New Potent P2Y 12 Inhibitors. U: Pharmacological Treatment of Acute Coronary Syndromes. London :*Springer*; 2014., str. 31–57. i Rogers KC; de Denus S; Finks SW, Spinler SA. Acute Coronary syndrome, U: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10. izdanje, New York: *McGraw-Hill Companies*; 2017., str. 790-792.

5.2.1 Tiklopidin

Tiklopidin je tienopiridin prve generacije i kao svi tienopiridini prolijek koji zahtjeva metabolizam u jetri kako bi proizveo svoj aktivni metabolit koji može selektivno blokirati $P2Y_{12}$ receptor. Kako je blokada ireverzibilna, inhibicijski učinak na trombocitima traje tijekom 7-10 dana koliko traje život trombocita. Tikolopidin svoj antiagregacijski učinak postiže za 2-3 dana ako se daje u dozi od 250 mg *per os* dva puta dnevno (68). Pokazao je koristan učinak kada se davao aspirinu u prevenciji rekurentnih ishemijskih događaja nakon PCI (83–85). Ipak, zbog teških nuspojava (neutropenija i apalstična anemija) i potrebe za uzimanjem lijeka dva puta dnevno, gotovo u potpunosti ga je zamijenio klopidogrel, koji ima bolji sigurnosni profil i učinkovitost (86–88).

5.2.2. Klopidogrel

Klopidogrel je tienopiridin druge generacije koji inhibira agregaciju trombocita, prolijek koji aktivni oblik postiže biotransformacijom. 85% lijeka se inaktivira esterazama, a preostalih 15% u jetri djelovanjem citokrom-P450 (CYP) izoenzima oksidira u dva koraka u aktivni oblik. U prvom koraku to su tri izoenzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C19, a u drugom koraku CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (89). Reaktivnom tiolnom grupom ireverzibilno blokira $P2Y_{12}$ receptor tvoreći s receptorom disulfidne veze, te mu djelovanje traje koliko i život trombocita (7-10 dana).

Studije CURE i CURE-PCI pokazale su korisnost dodatka klopidogrela ASK u AKS..
U studiji CURE randomizirano je 12.562 bolesnika sa NSTE-ACS 24 sata nakon početka simptoma u skupine u kojoj je jedna primala klopidogrel (*per os* 300 mg doza zasićenja i doza održavanja 75 mg/dan) ili placebo, a liječenje je trajalo od 3 do 12 mjeseci. Obje skupine dobivale su i aspirin u standardnoj dozi. U skupini s klopidogrelom pokazano je smanjenje primarnog kombiniranog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni IM ili CVI) (9,3% s klopidogrelom prema 11,4%; RR 0,80; 95% CI, 0,72-0,90; P<0,001). Bolesnici koji su primali klopidogrel imali su veću učestalost velikog krvarenja 3,7% prema 2,7%; RR 1,38; P=0,001), ali nije bilo razlike u učestalosti životno ugrožavajućih krvarenja ili hemoragijskh CVI (2,1% prema 1,8%; P=0,13) (90).

Studija CURE-PCI randomizirala je 2.658 pacijenata s NSTEMI koji su bili podvrgnuti PCI u skupine koje su uz aspirin (75–325 mg) primale klopidogrel (300 mg *per os*) ili placebo. Primarni kombinirani ishod bila je kardiovaskularna smrt, IM ili urgentna revaskularizacija unutar 30 dana nakon PCI. Pokazana je rezultatima manja učestalost primarnog kombiniranog ishoda u skupini s klopidogrelom (4,5% s klopidogrelom prema 6,4%; RR 0,70; 95% CI, 0,50-0,97; P=0,03). Ukupno smanjenje kardiovaskularne smrti ili IM bilo je 31% (P=0,002). Također, u skupini s klopidogrelom bila je manja potreba za primjenom GP IIb/IIIa inhibitora (P=0,001) (66).

Studija CLARITY-TIMI 28 randomizirala je 3.491 bolesnika koji su se prezentirali 12 sati nakon početka STEMI. Bolesnici su primali klopidogrel (300 mg *per os*) ili placebo, te fibrinolitik, aspirin i heparin. Pokazano je značajno veće smanjenje primarnog ishoda (TIMI protok 0 ili 1, smrtni ishod ili rekurentni IM) u skupini s klopidogrelom (15% prema 21,7%; 95% CI, 0,24-0,47; P<0,001). Učestalost velikog krvarenja bila je podjednaka u obje grupe (91).

COMMIT multicentrična, randomizirana studija na 45.852 bolesnika (93% STEMI ili LBBB) pokazala je da je klopidogrel u odnosu na placebo smanjilo primarni kombinirani ishod (smrt, reinfarkt, CVI) za 9% (9,2% s klopidogrelom prema 10,1%, CI 0,03-0,14; P=0,002). Također je pokazano značajno smanjenje ukupnog mortaliteta za 7% (7,5% prema 8,1%; 95% CI, 0,01-0,12; P=0,03). Nije pokazana veća učestalost velikih krvarenja u odnosu na placebo u svim dobnim skupinama i neovisno o fibrinolizi (0,58% prema 0,55%; P=0,59) (92).

U dvije studije pokazano je kako primjena klopidogrela u dozi zasićenja od 600 mg postiže brži antiagregacijski učinak (2 sata) nego doza od 300 mg (4-6 sati) (93,94).

Doza održavanja može se povećati na 150 mg/dan tijekom sedam dana nakon primarne PCI u bolesnika koji nisu pod povećanim rizikom krvarenja. To je pokazano u studiji CURRENT OASIS 7 (76) koja je rađena na 25.086 bolesnika s AKS (17.263 bolesnika liječeno je primarnom PCI). Jedna skupina je primala klopidogrel u dvostrukoj dozi (600 mg, zatim 150 mg 2-7 dan, te nakon toga 75 mg/dan), a druga u standardnoj dozi (300 mg, zatim 75 mg/dan). Bolesnici su također primali visoku (300-325 mg) ili nisku dozu ASK (75-100 mg) Primarni kombinirani ishod bila je kardiovaskularna smrt, IM ili CVI unutar 30 dana. Pokazano je da je viša doza klopidogrela smanjila primarni ishod (3,9% prema 4,5%; HR 0,86; 95% CI, 0,74-0,99;

P=0,039) i trombozu stenta (0,7% prema 1,3%; HR 0,54; 95% CI, 0,39-0,74; P=0,0001).

Nije bilo razlike između visoke i niske doze aspirina (4,1% prema 4,2%; HR 0,98; 95% CI, 0,84-1,13; P=0,76). Pokazana je veća incidencija velikog krvarenja u skupini s dvostrukom dozom klopidogrela (1,6% prema 1,1%; HR 1,41; 95% CI, 1,09-1,83; P=0,009). Ta razlika nije pokazana između visoke i niske doze aspirina (1,5% prema 1,3%; HR 1,18, 95% CI, 0,92-1,53; P=0,20) (76).

Prema aktualnim smjernicama, za indikaciju NSTE-ACS klopidogrel se daje u dozi zasićenja od 300–600 mg per os, zatim 75 mg/dan u pacijenata koji ne mogu uzimati tikagrelor ili prasugrel ili kojima je potrebna i konkomitantna trajna oralna antikoagulacija (4).

U fibrinolitičkoj terapiji klopidogrel se daje mlađima od 75 godina u dozi zasićenja od 300 mg *per os* te nakon toga 75 mg/dan. Za PCI klopidogrel se daje u dozi zasićenja od 600 mg *per os*, te nakon toga doza održavanja od 75 mg/dan. Klopidogrel se preporuča dati ukoliko su tikagrelor ili prasugrel nedostupni ili kontraindicirani (6,20).

DAPT klopidogrelom i ASK u trajanju najmanje 12 mjeseci je preporučena terapija u liječenju AKS te bolesnika podvrgnutima PCI (4,6,20). Nedostaci klopidogrela su sporiji početak djelovanja u usporedbi s novijim lijekovima iste skupine, te varijabilnost u interindividualnom odgovoru na lijek. Razlozi za to mogu biti stanični, genetski ili klinički (95).

5.2.3. Prasugrel

Prasugrel je oralni, ireverzibilni tienopiridin treće generacije, prolijek koji u odnosu na klopidogrel ima brži nastup djelovanja, veću inhibiciju trombocitne aktivnosti uz manju interindividualnu varijabilnost, što je posljedica njegovog jednostavnijeg metabolizma preko CYP sustava. Navedeno je razlog zbog čega ima bolju bioraspoloživost nakon primjene. Sedam dana prije operacije potrebno je prekinuti njegovu primjenu (96). Prasugrel se uzima peroralno u dozi zasićenja od 60 mg i dozi održavanja od 10 mg/dan, a prema PRINCIPLE-TIMI 44 studiji tim dozama postiže se veća inhibicija trombocita u odnosu na preporučene doze klopidogrela (97). Vršna vrijednost aktivnog metabolita postiže se 30 minuta po ingestiji uz vrijeme poluraspada od sedam sati (97).

U studiji TRITON TIMI 38, 13.608 bolesnika s AKS (3.534 bolesnika sa STEMI) podvrgnutih PCI (26% STEMI) randomizirano je da uz ASK (81 mg) prima ili prasugrel (doza zasićenja od 60 mg *per os* i doza održavanja od 10 mg/dan) ili klopidogrel (doza zasićenja od 300 mg i doza održavanja od 75 mg/dan). Primarni kombinirani ishod bila je smrt, nefatalni IM i CVI. 30. dana pokazano je smanjenje primarnog ishoda u skupini s prasugrelom (6,5% prema 9,5%, HR 0,68; 95% CI, 0,54-0,87; P=0,0017). Taj povoljan učinak prasugrela zadržan je i nakon 15 mjeseci (10,0% prema 12,4%; HR 0,79; 95% CI, 0,65-0,97; P=0,0221). Sekundarni kombinirani ishod bila je kardiovaskularna smrt, IM ili urgentna revaskularizacija, a 30. dana također je pokazana superiornost prasugrela (HR 0,75; 95% CI, 0,59-0,96; P=0,0205), te nakon 15 mjeseci (HR 0,79; 95% CI[0,65-0,97]; P=0,0250).
Prasugrel je smanjio stopu IM (9,7% prema 7,4%; P<0,001) te smanjio vjerojatnost tromboze stenta (2,4% prema 1,1 %; P<0,001) (98).
Analiza subgrupa pokazala je veću učinkovitost prasugrela u bolesnika s dijabetesom, te veći rizik krvarenja u bolesnika s CVI ili TIA u povijesti bolesti, tjelesnom masom ispod 60 kg i dobi iznad 75 godina (99).

TRILOGY ACS randomizirana studija uspoređivala je prasugrel s klopidogrelom u 7.243 bolesnika s NSTE-ACS koji nisu bili podvrgnuti PCI. Jedna skupina primala je prasugrel u dozi zasićenja od 30mg i dozom održavanja od 10 mg/dan (5 mg za pacijente starije od 75 godina i tjelesnom masom ispod 60 kg). Druga skupina primala je klopidogrel u dozi zasićenja od 300 mg i dozom održavanja od 75 mg/dan. Primarni kombinirani ishod bio je kardiovaskularna smrt, nefatalni IM i CVI. Tijekom medijana od 17,1 mjeseci pokazano je da nema značajne razlije u učestalosti primarnog ishoda između bolesnika koji su primali prasugrel ili klopidogrel u pacijenata mlađih od 75 godina (13,9% prema 16,0%; HR 0,91; 95% CI, 0,79-1,05; P=0,21). Učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je podjednaka u obje grupe neovisno o dobi (100).

Studija ACCOAST na 4.033 bolesnika s NSTEMI uspoređivala je primjenu prasugrela prije ili nakon angiografije ako je planirana PCI. Pacijenti su randomizirani u skupine u kojima su pacijenti prije angiografije primali prasugrel (30 mg *per os* u dozi zasićenja) ili placebo. Bolesnicima koji su podvrgnuti PCI davana je dodatna doza od 30 mg skupini koja je već primila prasugrel ili 60 mg onima koji su primili placebo. Nije bilo razlike u učestalosti primarnog kombiniranog ishoda (kardiovaskularna smrt, IM, CVI ili hitna revaskularizacija) (HR za premedikaciju 1,02; 95% CI, 0,84-1,25; P=0,81).

Tijekom 7 dana pokazana je veća učestalost TIMI velikog krvarenja neovisno o CABG (HR, 1,90; 95% CI, 1,19-3,02; P=0,006) (101).

Prema aktualnim smjernicama prasugrel se daje *per os* u dozi zasićenja od 60 mg i dozom održavanja od 10 mg/dan za bolesnike podvrgnute PCI ukoliko nema kontraindikacija (4). Kontraindikacije uključuju intrakranijalno krvarenje u povijesti bolesti, prijašnji CVI ili TIA ili aktualno krvarenje. Ne preporuča se primjena prasugrela u bolesnika u kojih nije poznata koronarna anatomija (4). U pacijenata s masom manjom od 60 kg ili starijih od 75 godina prasugrel se ne preporuča, a ukoliko se daje doza održavanja treba biti 5 mg/dan (6,20). Doza od 60 mg se preporuča u ako se PCI izvodi >24 sata nakon fibrinolize s fibrin-specifičnim trombolitikom ili >48 sata nakon fibrin-nespecifičnog trombolitika (20). Prasugrel se također preporuča kod bolesnika s trombozom stenta čak i unatoč već primljenoj terapiji klopidogrelom (6,20). Veliki nedostatak prasugrela i njegova ograničena primjena u odnosu na tikagrelor je u činjenici da je prije njegove uporabe nužno poznavanje koronarne anatomije kod bolesnika (4,28).

5.2.4. Tikagrelor

Za razliku od tienopiridina, tikagrelor je direktni inhibitor $P2Y_{12}$ receptora kojemu za početak djelovanja nije potrebna enzimatska aktivacija, a antitrombocitno djelovanje mu je reverzibilno s normalizacijom nakon 24-48 sati nakon prekida terapije. Zbog kratkog poluvremena eliminacije daje se dva puta dnevno (20,102). Kontraindiciran je u bolesnika s velikim rizikom od krvarenja, onih koji u povijesti bolesti imaju hemoragijski CVI ili onih s teškom disfunkcijom jetre.

PLATO je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je usporedila tikagrelor (doza zasićenja od 180 mg i doza održavanja od 90 mg dva puta na dan) i klopidogrel (doza zasićenja od 300-600 mg i doza održavanja od 75 mg/dan) uz ASK na 18.624 bolesnika primljenih u bolnicu zbog AKS, s ili bez ST-elevacije (103). Nakon 12 mjeseci pokazano je da je skupina liječena tikagrelorom imala manju stopu kardiovaskularne smrti, IM i CVI (9,8 prema 11,7%, P<0,001). Tikagrelor je također pokazao smanjenje ukupnog mortaliteta od svih uzroka (4,5% prema 5,9%, P<0,001). Iako nije pokazana razlika u stopi velikog krvarenja (11,6% prema 11,2%; P=0,43),

tikagrelor je povezan s velikim krvarenjima nepovezanih s CABG (4,5% prema 3,8%; P=0,03), od čega najviše s intrakranijalnim krvarenjima (103).
Analiza subgrupe bolesnika s NSTE-ACS (59% bolesnika) pokazala je da je tikagrelor smanjio incidenciju IM (6,6 prema 7,7%; HR 0,86; 95% CI 0,74-0,99), kardiovaskularne smrti (3,7% prema 4,9%; HR 0,77; 95% CI, 0,64-0,93), ukupnog mortaliteta (4,3 prema 5,8%; HR 0,76; 95% CI, 0,64-0,90). Nije pokazana značajna razlika u učestalosti velikih krvarenja (13,4 prema 2,6%; HR 1,07; 95% CI, 0,95-1,19), ali u skupini s tikagrelorom pokazana je veća učestalost velikog krvarenja nevezanog s CABG (4,8 prema 3,8%; HR 1,28; 95% CI, 1,05-1,56) (104).

Korist tikagrelora u DAPT pokazala je radnomizirana, placebom kontrolirana studija PEGASUS-TIMI 54 (105). U toj studiji 21.162 bolesnika s preboljenim IM (53% STEMI) je randomizirano u tri skupine omjera 1:1:1. Jedna skupina primala je tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta dnevno, druga tikagrelor 60 mg dva puta dnevno, a treća placebo. Medijan vremena uzimanja terapije bio je 1,7 godina. Svi pacijenti nastavili su uzimati ASK (75-150 mg). Primjena tikagrelora smanjila je incidenciju primarnog kombiniranog ishoda (smrt, IM, CVI) (7,85% [90 mg], 7,77% [60 mg], i 9,04% [placebo]; HR za skupinu s 90 mg tikagrelora 0,85; 95% CI, 0,75-0,96, a za skupinu s 60 mg tikagrelora 0,84; 95% CI, 0,74-0,95). Učestalost TIMI velikog krvarenja bila je veća u skupinama s tikagrelorom (2,6% [90 mg], 2,3% [60 mg], i 1,06% [placebo]; P<0,001) ali nije pokazana razlika u incidenciji nefatalnog i fatalnog intrakranijalnog krvarenja (0,63% [90 mg] , 0,71% [60 mg], 0,60% [placebo]) (105).

Prema važećim smjernicama, za indikaciju NSTE-ACS preporuča se primjena tikagrelora u dozi zasićenja od 180 mg, i nakon toga 90 mg dva puta dnevno za sve pacijente s umjerenim ili visokim rizikom od ishemijskih događaja, neovisno o inicijalnoj strategiji i u onih koji već uzimaju klopidogrel (klopidogrel se ukida kada se započne s primjenom tikagrelora (4). Kontraindikacije za primjenu tikagrelora su: intrakranijalno krvarenje u povijesti bolesti ili trenutno krvarenje.
Za indikaciju STEMI prije PCI tikagrelor se daje u jednakoj dozi kao i za NSTE-ACS (6,20).

5.2.5. Kangrelor

Kangrelor je analog ATP-a s direktnom i reverzibilnom inhibicijom $P2Y_{12}$ receptora i prvi $P2Y_{12}$ inhibitor za intravensku primjenu. Za njegovu aktivnost nije potrebna pretvorba u aktivni metabolit. Ima brzi nastup djelovanja nakon bolus doze (nekoliko sekundi), poluvrijeme eliminacije 3-6 minuta (djelovanjem ADP-aze na površini endotela), a inhibitorni učinak traje 30-60 minuta nakon prekida terapije (106).

Kangrelor je uspoređivan s klopidogrelom i placebom u tri randomizirane studije. U studiji CHAMPION-PCI preko 8.000 bolesnika podvrgnutih PCI randomizirano je u skupine u kojoj je jedna primala infuziju kangrelora (30 μg/kg u bolusu i 4 μg/kg/min i.v.), a druga klopidogrel (600 mg u dozi zasićenja, nakon toga 75 mg/dan). Obje skupine lijek su primile 30 minuta prije PCI. Primarni kombinirani ishodi bili su smrtni ishod zbog bilo kojeg uzroka, IM, revaskularizacija zbog ishemije. Nakon 48 sati, kangrelor nije pokazao superiornost nad klopidogrelom u vidu smanjenja učestalosti primarnih ishoda (7,5% u skupini s kangrelorom prema 7,1% s klopidogrelom; OR 1,05; 95% CI, 0,88-1,24; P=0,59). Razlika nije pokazana niti nakon 30. dana. Incidencija velikog krvarenja bila je veća u skupini s kangrelorom, razlika koja je blizu statističke značajnosti (3,6% s kangrelorom prema 2,9%; OR 1,26; 95% CI, 0,99-1,60; P=0,06) (107).

Studija CHAMPION-PLATFORM randomizirala je 5.362 bolesnika u skupine u kojoj je jedna skupina primala kangrelor (30 μg/kg u bolusu i 4 μg/kg/min i.v.), a druga placebo intravenski, 30 minuta prije PCI. Nakon zahvata obje skupine primile su klopidogrel u dozi od 600 mg. Nije pokazana značajna razlika u incidenciji primarnog kombiniranog ishoda (smrt, IM, revaskularizacija nakon 48 sati) (7,0% s kangrelorom prema 8,0% s placebom, OR 0,87; 95% CI, 0,71-1,07; P=0,17). U skupini s kangrelorom, nakon 48 sati, pokazano je značajno smanjenje incidencije tromboze stenta (0,6% prema 0,2% OR 0,31; 95% CI, 0,11-0,85; P=0,02) i mortaliteta (0,7% prema 0,2% OR, 0,33; 95% CI, 0,13-0,83; P=0,02) (108).

CHAMPION-PHOENIX studija uključila je 11.145 bolesnika podvrgnutih elektivnoj ili urgentnoj PCI. Bolesnici su randomizirani u skupine u kojoj je jedna primala kangrelor (30 μg/kg u bolusu i 4 μg/kg/min i.v.), a druga klopidogrel (600 mg ili 300 mg). Terapija kangrelorom smanjila je incidenciju IM (4,7% prema 5,9%; OR 0,78 CI 0,66-0,93; P=0,005), trombozu stenta (0,8% prema 1,4%; OR 0,62; 95% CI, 0,43- 0,90; P=0,01).

Prolazna dispneja pojavila se češće kod kangrelora (1,2% prema 0,3%). Bolji učinak kangrelora u usporedbi s klopidogrelom pokazan je u mnogim podgrupama studije (109).

Meta-analiza gore navedenih studija pokazala je da kako kangrelor u odnosu na kontrolu (klopidogrel ili placebo) smanjuje incidenciju primarnog kombiniranog ishoda (3,8% s kangrelorom prema 4,7%; OR 0,81; 95% CI, 0,71-0,91; P=0,0007) i tromboze stenta (0,5% prema 0,8%, OR 0,59; 95% CI; 0,43-0,80; P=0,0008) s većom učestalošću GUSTO umjerenog krvarenja (16,8% prema 13,0%, P<0,0001) (110). Učinak kangrelora u odnosu na prasugrel i tikagrelor se tek treba utvrditi.

Ipak, zbog svojih farmakoloških svojstava, kangrelor bi mogao biti koristan kao „*bridging*“ terapija kod bolesnika koji se spremaju za operaciju, a potreban im je $P2Y_{12}$ inhibitor. Ta prednost kangrelora pokazala je BRIDGE studija - randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija s 210 bolesnika s AKS ili onih koji su dobili stent i čekaju CABG. Bolesnici su primali ili placebo ili kangrelor (0,75 μg/kg/min), a u odnosu na placebo, pokazano je veće održavanje inhibicije trombocita kangelorom (111). Lijek je u Europi i Americi registriran 2015. godine, a u važećim smjernicama ima razinu preporuke za bolesnike podvrgnute PCI koji nisu primali $P2Y_{12}$ inhibitor, a daje se u dozi 30 μg/kg u bolusu i 4 μg/kg/min i.v. (4).

5.3. Inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora

Glikoproteinski IIb/IIIa receptori pripadaju obitelji integrinskih receptora, najbrojniji su receptori na trombocitima, a u stanju mirovanja trombocita su inaktivni. Aktivacijom trombocita mijenja se konformacija GP IIb/IIIa receptora koji se veže s fibrinogenom i, pod velikom silom smicanja, s vWF. Kada su vezani, fibrinogen i vWF vežu susjedne trombocite i tako promiču agregaciju trombocita.

GP IIb/IIIa inhibitori blokiraju interakciju fibrinogena i aktiviranog GP IIb/IIIa kompleksa. Ti lijekovi ne sprečavaju početnu aktivaciju trombocita, nego blokiraju posljednji zajednički put u agregaciji trombocita blokirajući tako vezanje trombocita za fibrinogen i međusobno. Dostupna su tri lijeka iz ove skupine: abciksimab, eptifibatid i tirofiban (Tablica 7.). Sva tri lijeka su podjednake učinkovitosti i nisu međusobno uspoređivani u velikim kliničkim studijama.

Tablica 7. Farmakološka svojstva GP IIb/IIIa inhibitora

	abciksimab	eptifibatid	tirofiban
struktura	Fab fragment kimeričnog monoklonskog protutijela	ciklički heptapeptid	nepeptidni RGD mimetik
specifičnost za GP IIb/IIIa	ne	da	da
$t_{1/2}$ u plazmi	kratko (minute)	dugo (2,5 sata)	dugo (2 sata)
$t_{1/2}$ na trombocitima	dugo (dani)	kratko (sekunde)	kratko (sekunde)
klirens preko bubrega	ne	da	da

Tablica preuzeta iz: Weitz. J.: Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease, u:Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow ; Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015., str. 1822.)

Jedna od mogućih nuspojava primjene ovih lijekova je imunološki posredovana trombocitopenija koja je nekoliko puta češća kod abciksimaba. Lijekovi se daju intravenski u bolusu, imaju brz početak djelovanja i vrlo potentni inhibitorni učinak ma trombocite, te je njihova primjena ograničena na akutnu fazu AKS (112). Koriste se periproceduralno, prvenstveno kod bolesnika koji imaju neoptimalni mehanički rezultat nakon PCI, perzistentno sporiji koronarni protok, defekte punjenja koronarne arterije zbog prisustva tromba i/ili perifernu koronarnu embolizaciju (6,113). Abciksimab i eptifibatid koriste se kod bolesnika podvrgnutima PCI s AKS, tirofiban i eptifibatid kod visokorizičnih bolesnika s nestabilnom anginom (114). Treba napomenuti da su mnoge studije u kojima su ispitivani učinci GP Ib/IIIa inhibitora rađene u vrijeme kada novi $P2Y_{12}$ inhibitori prasugrel i tikagrelor nisu bili dostupni, što je smanjilo njihovu primjenu na gore navedene indikacije.

GP IIb/IIIa inhibitori se primjenjuju s UFH ili bivalirudinom u odabranih pacijenata ili kao primjena u nuždi (*"bail-out"* terapija) u dozama (20):

- abciksimab: 0,25-mg/kg i.v u bolusu, zatim 0,125 μg/kg/min (do 10 μg/min)
    - moguća je intrakoronarna primjena u dozi od 0,25-mg/kg u bolusu
- tirofiban: doza zasićenja: 25-μg/kg i.v u bolusu, zatim 0,15 μg/kg/min
    - u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) <30 mL/min, potrebno je smanjiti dozu za 50%

- eptifibatid: (dvostruki bolus): 180 μg/kg i.v u bolusu, zatim 2 μg/kg/min; drugi bolus od 180 μg/kg u bolusu daje se 10 minuta nakon prvog
    - U bolesnika s CrCl <50 mL/min, potrebno je smanjiti dozu za 50%.

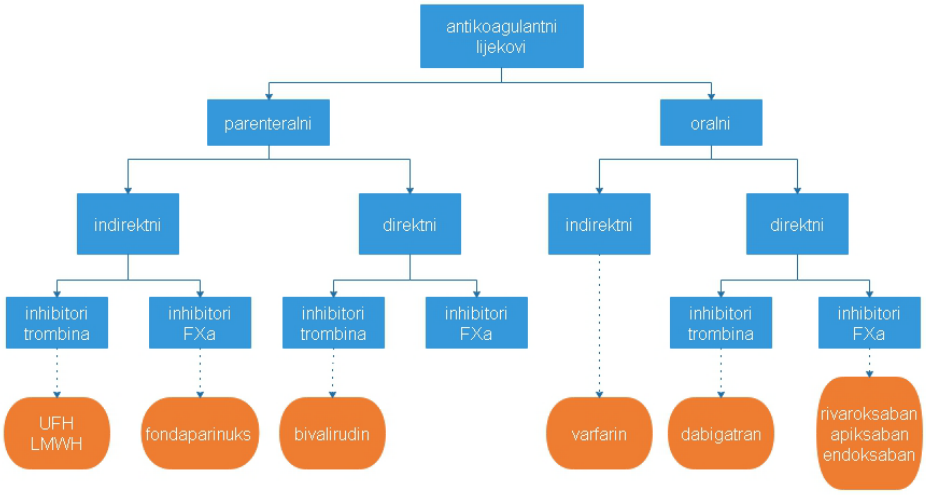
5.4. Ostali antiagregacijski lijekovi

Trombin je jedan od najjačih aktivatora trombocita. Trombinom posredovana aktivacija zbiva se preko proteaza-aktiviranih receptora (PAR-1 - engl. *protease-activated receptor* 1) na trombocitima. Lijekovi vorapaksar i atoksapar su PAR-1 inhibitori. Vorapaksar je u usporedbi s placebom u 26.449 bolesnika s IM i CVI smanjio rizik njihove pojavnosti za 13%, ali i udvostručio rizik od intrakranijalnog krvarenja. U subgrupi 17.779 bolesnika, u odnosu na placebo, vorapaksar je smanjio rizik IM i CVI za 20% (9,7% prema 8,1%), ali uz povećan rizik intrakranijalnog krvarenja (0,6% prema 0,4%; P=0,076) i velikih krvarećih događaja (3,4% prema 2,1%, P<0,001) (115).

6. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

Trombin ima ključnu ulogu u stvaranju tromba preko aktivacije i agregacije trombocita, pretvaranja fibrinogena u fibrin, te aktiviranja faktora XIII koji zatim križno poveže nastali fibrin i tako stabilizira tromb. Antikoagulantni lijekovi inhibiraju ili trombin ili modulatore koji generiraju stvaranje trombina u kaskadi koagulacije. Oni uključuju različite lijekove za parenteralnu primjenu, a koriste se u kombinaciji s antiagregacijskim lijekovima u bolesnika s AKS koji su liječeni bilo fibrinolitičkom terapijom, bilo PCI ili konzervativnim pristupom. Primjenjuju se kako bi se uspostavila i održala otvorenost zahvaćene koronarne žile, spriječila duboka venska tromboza, plućna embolija, stvaranje tromba unutar srčanih komora i CVI. Odabir lijeka ovisi o ishemijskom i hemoragijskom riziku i odabiru strategije liječenja.

Pokazano je smanjenje u incidenciji kardiovaskularne smrti ili novog AIM u bolesnika koji su liječeni nefrakcioniranim heparinom (UFH - engl. *unfractionated heparin*) ili niskomolekularnim heparinom (LMWH - engl. *low molecular weight heparin*) u odnosu na placebo (116,117). Klasifikacija antikoagulantih lijekova temelji se na ciljanom koagulacijskom enzimu koji je inhibiran, a većinom se radi o faktoru (F) II odnosno trombinu ili FX. Ovisno koji faktor blokiraju, slijedi podjela prema mehanizmu inhibitornog djelovanja, odnosno, da li im je potreban kofaktor za njihovo djelovanje, pa ih dijelimo na direktne i indirektne. Zadnji korak podjele temelji se na tome da li ih primjenjujemo *per os* ili intravenski (118) (Slika 5.).



Slika 5. Podjela antikoagulantnih lijekova. Modificirano prema: De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F i sur. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;109:569–79, str. 576.

6.1. Indirektni inhibitori trombina za parenteralnu primjenu

Inhibitori trombina dijele se na direktne i indirektne, ovisno o tome da li im je potreban kofaktor. Indirektni inhibitori trombina uključuju UFH i LMWH, jer im je za njihovu aktivnost kao kofaktor potreban endogeni inhibitor trombina - antitrombin (AT).

6.1.1. Nefrakcionirani heparin

UFH je glikozaminoglikan s brojim sulfatnim i karboksilnim skupinama, heterogena mješavina polisaharidnih molekula različite molekularne težine. Primjenjuje se intravenski ili potkožno, jer ga želučana kiselina razgrađuje, a intramuskularna primjena dovodi do opasnosti od hematoma. Metabolizira se preko jetre, te dijelom preko retikuloendotelnog sustava i endotelnih stanica depolimerizacijom. Intravenskom primjenom postiže se gotovo trenutni antikoagulantni učinak, a potkožnom primjenom tek nakon jednog sata, s vršnom aktivnošću nakon 3 sata, s 10% manjom bioraspoloživošću. Ulaskom u krvotok UFH se veže za različite proteine plazme, entodelne stanice, vWF, makrofage koji smanjuju njegovu aktivnost. Navedeno je razlog njegove kompleksne farmakokinetike koja pokazuje nelinearni odnos doza-učinak, s velikom interindividualnom varijabilnošću i uskim terapijskim prozorom. Aktivnost UFH traje par sati nakon prestanka primjene zbog brzog klirensa, a prekidom se može pojaviti povećana aktivnost trombina unatoč tome što bolesnik prima ASK (119), što se može izbjeći prelaskom na potkožnu primjenu prije prekida intravenske terapije UFH.

Jedna od nuspojava heparina, a osobito UFH, mogućnost je izazivanja imunološki posredovane aktivacije trombocita koja se zove heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). Javlja se 5-10 dana ako je UFH prvi puta upotrijebljen, a bolesnici koji su već prije bili izloženi, HIT mogu razviti već unutar sat vremena (120). Definirana je akutnom trombozom, brojem trombocita <100,000/μL ili sniženjem za 50% od bazalnih vrijednosti i pojavom serokonverzije (HIT protutijela). Incidencija HIT-a je 0,3%. U 20% bolesnika razvija se blaga trombocitopenija (broj trombocita >100,000/μL). Može se javiti rezistencija na heparin i tada su potrebne veće doze, a mehanizam se može objasniti većim vezanjem za proteine plazme, smanjenim vrijednostima AT ili povećanim FVIII. Glavna nuspojava UFH je krvarenje koje se javlja

u oko 3% bolesnika. Rizik krvarenja je povećan pri većim dozama UFH, istodobnom primjenom s antitrombocitnim lijekovima i oralnim antikoagulansima i u dobi >70 godina (121).

Iako za primjenu UFH za primarnu PCI nema placebom kontroliranih randomiziranih studija, postoji mnogo iskustva u njegovoj primjeni. Primjenjuje se intravenski u bolusu, u dozi ciljanoj prema aktiviranom vremenu zgrušavanja (ACT – engl. *activated clotting time*) (raspon 250–350 s, ili 200–250 s ako se koristi zajedno s GP IIb/IIIa inhibitorom) ili dozi prema tjelesnoj masi (70–100 IU/kg, ili 50–70 IU/ kg ako se koristi zajedno s GPIIb/IIIa inhibitorom). Zbog potencijalnog povećanja vaskularnih komplikacija, UFH se ne bi trebao kontinuirano primjenjivati nakon PCI koja je prošla bez komplikacija (20).

Za indikaciju NSTEMI UFH se daje inicijalno i.v. u bolusu od 60–70 IU/kg maksimalno 5000 IU, nakon toga i.v. 12–15 IU/kg/sat do maksimalno 1000 IU/sat. Monitorira se preko aPTV-a s ciljanim vrijednostima 1,5-2,5 puta većom od normale (4).

Tromboliza paradoksalno dovodi do povećane aktivnosti trombina, a pokazano je da UFH djeluje tako da smanjuje taj učinak (122). Također je pokazano poboljšanje otvorenosti krvne žile nakon trombolize (123). UFH se preporuča u bolesnika pod povećanim trombotskim rizikom liječenih SK u donjim granicama ranije navedenih doza (20). Za antagoniziranje učinka heparina koristi se protamin sulfat, protein bogat argininom. Daje se intravenski u bolusu, a 1 mg protamina može neutralizirati 100 IU UFH.

6.1.2. Heparin male molekulske mase

Heparin male molekulske mase (LMWH) se stvara enzimatskom ili kemijskom depolimerizacijom iz UFH. Zbog bolje bioraspoloživosti (90%) i duljeg poluvremena života nakon potkožne primjene, predvidljivijeg antikoagulantog odgovora, o dozi neovisnog klirensa, manjeg vezanja za proteine plazme, manjeg rizika od HIT i osteoporoze, LMWH je u mnogim indikacijama kardiovaskularnih bolesti zamijenio UFH.

Prosječne je težine 5000 Da, sadrži 17 saharidnih jedinica, među kojima je i pentasaharidna jedinica koja veže AT. LMWH ne može zajedno povezati trombin i AT,

pa je njegovo djelovanje više povezano uz inhibiciju FXa konformacijskom promjenom AT pentasaharidnim jedinicama, a omjer inhibicije FXa i trombina iznosi od 2:1 do 4:1 (omjer za enoksaparin 3,8:1; za dalteparin 2,7:1). Iako se uglavnom primjenjuje potkožno LMWH se može davati i intravenski ako je potreban brz antikoagulantni učinak. Terapija LMWH ne zahtjeva monitoriranje koagulacije jer malo utječe na aPTV, a ako je potrebno mogu se kontrolirati razine anti-Xa faktora (124). Kontraindikacije za primjenu LMWH su aktivno krvarenje, značajna trombocitopenija, nedavna neurokirurška ili operacija na oku. Oprez je potreban kod bolesnika s hemoragijskom dijatezom, nedavnom velikom traumom, endokarditisom i teškom hipertenzijom.

Učinkovitost i sigurnost primjene LMWH pokazana je na bolesnicima s nestabilnom anginom, NSTEMI, STEMI i bolesnicima podvrgnutima PCI. Meta-analiza koja je analizirala rezultate šest studija na ukupno 21.946 bolesnika s NSTEMI u kojima su bolesnici randomizirani na enoksaparin ili UFH pokazala je značajno smanjenje kombiniranog ishoda smrt/IM nakon 30 dana u skupini s enoksaparinom, a nije pokazana značajna razlika u riziku velikih krvarenja između dvije skupine bolesnika (125). SYNERGY studija usporedila je enoksaparin i UFH na 10.027 bolesnika s NESTEMI koji su podvrgnuti invazivnoj strategiji uz ASK, klopidogrel i GPI. Kombinirani ishod smrt/IM nakon 30 dana nije se razlikovao od UFH (14% prema 14,5%, OR 0,96; 95 % CI, 0,86–1,06), uz povećano krvarenje uz enoksaparin (P=0,008) (126).

Enoksaparin i UFH su uspoređivani i kao adjuvantna terapija fibrinolizi. U dvije studije pokazano je kako je enoksaparin smanjio rizik reinfarkta i refraktorne ishemije tijekom trajanja hospitalizacije, uz povećanu incidenciju intrakranijalnog krvarenja u bolesnika starijih od 75 godina (127,128).

Studija ExTRACT-TIMI 25 randomizirala je 20.506 bolesnika sa STEMI koji su primili fibrinolitičku terapiju, a 48 sati su primali enoksaparin ili UFH. Pokazano je značajno smanjenje smrtnosti i reinfarkta nakon 30 dana s enoksaparinom (10,1% prema 12,2%, P<0,001), uz povećan rizik TIMI velikog krvarenja (2,1% prema 1,4%; P<0,001). Doze su bile prilagođene renalnoj funkciji (CrCl <30 mL/min) i dobi (>75 godina) (129).

Meta-analiza koja je uključila 23 studije i 30.966 bolesnika pokazala je sigurnost i učinkovitost enoksaparina nad UFH u bolesnika koji su podvrgnuti PCI što se tiče smrtnosti (RR 0,66; 95% CI, 0,57–0,76; P<0,001), kombiniranog ishoda smrt/IM (RR

0,68; 95% CI, 0,57–0,81; P<0,001), komplikacija IM (RR 0,75; 95% CI, 0,6–0,85; P<0,001), i značajnih krvarenja (RR 0,80; 95% CI, 0,68–0,95; P=0,009) (4,130).

Za NSTEMI preporuča se primjena enoksaparina u dozi 1 mg/kg potkožno dva puta dnevno, a za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) <30 mL/min ista doza jednom dnevno, dok je u bolesnika s CrCl <15 mL/min primjena enoksaparina kontraindicirana. Monitoriranje anti-Xa potrebno je u bolesnika s CrCl 15-30 mL/min i masom >100 kg. U bolesnika sa NSTEMI koji su već na terapiji enoksaparinom nije potrebno davati još jednu dozu prije PCI ako je zadnja doza bila manje od 8 sati prije zahvata. Ukoliko je prošlo više od 8 sati enoksaparin se daje u dozi 0,3 mg/kg i.v. u bolusu (4).

Za STEMI, ako bolesnik ide na primarnu PCI enoksaparin se preporuča u dozi 0,5 mg/kg i.v. u bolusu. Ako bolesnik prima fibrinolitičku terapiju preporuka za primjenu enoksaparina razlikuje se ovisno o dobi. U bolesnika ispod 75 godina preporuča se 30 mg i.v. u bolusu, zatim nakon 15 minuta 1 mg/kg potkožno svakih 12 h najviše do 8 dana. Prve dvije doze ne bi trebalo prelaziti 100 mg. U bolesnika starijih od 70 godina ne daje se i.v. bolus, nego se počinje s.c. dozom od 0,75 mg/kg najviše do 75 mg u prve dvije doze. Ako je CrCl <30 mL/min, neovisno o dobi daje se jedna doza u 24 sata (6).

6.2. Indirektni inhibitori faktora Xa: Fondaparinuks

Fondaparinuks je selektivni inhibitor faktora Xa, sintetički analog pentasaharidne strukture koji se reverziblino veže za antitrombin i na njemu proizvodi ireverzibilnu konformacijsku promjenu koja AT čini reaktivnijim za FXa. Blokiranje FXa inhibira generiranje trombina, dok sam fondaparinuks ima prekratku sekvencu da veže trombin. Od LMWH se razlikuje što veže isključivo faktor Xa (veže ga 7 puta većim afinitetom), ima 100% bioraspoloživost, poluvrijeme života od 17 sati i ne uzrokuje HIT. Minimalno se veže za proteine plazme i izlučuje se preko bubrega. Ne zahtjeva posebno laboratorijsko monitoriranje učinka, ali ono je moguće preko anti-FXa, dok na aPTV ne utječe.

Studija OASIS-5 randomizirala je 20.078 bolesnika s NSTEMI u skupinu koja je dobila fondaparinuks (2,5 mg/dan) ili enoksaparin (1 mg/kg dva puta dnevno) 6 dana (antikoagulantna terapija je prekidana ako je izvođen PCI). Bolesnici su dobili UFH ako

je zadnja doza enoksaparina bila više od 6 sati prije zahvata, dok su bolesnici koji su dobili fondaparinuks potkožno i zatim liječeni PCI, primili dodatnu dozu fondaparinuksa intravenski. Učestalost primarnog ishoda (smrt/IM/refraktorna ishemija) 9. dana bila je jednaka (5,8% prema 5,7%), ali manja u skupini s fondaparinuksom 30. dana (2,9% prema 3,5%; HR 0,83; 95% CI, 0,71-0,97) i nakon 6 mjeseci (5,8% prema 6,5%, HR 0,89; 95% CI, 0,81-1,00) što je većinom posljedica smanjenje smrtnosti. Također, pokazano je smanjenje rizika krvarenja (2,4% prema 5,1% HR 0,46; 95% CI, 0,35-0,61) (131). Pokazana je veća incidencija tromboze stenta s fondaparinuksom (0,9 % prema 0,4%), što pokazuje da antikoagulacija fondaparinuksom pri PCI zahtjeva dodatni antikoagulantni lijek s anti-FIIa aktivnošću (npr. UFH).

Zbog tog razloga, provedena je studija FUTURA/OASIS-8 koja je uključila 2.026 visokorizičnih NSTEMI bolesnika kako bi se pokazala optimalna doza UFH kod bolesnika koji su primili fondaparinuks, a predviđeni su za PCI. Jedna grupa bolesnika primila je nisku dozu UFH 50 IU/kg, neovisno o upotrebi inhibitora GP receptora ili standardnu dozu od 85 IU/kg odnosno 60 IU/kg ako je primijenjen i inhibitor GP receptora. Nakon 48 sati nije pokazana razlika u ishodu između ispitivanih skupina, kao ni nakon 30. dana (P=0,27). Incidencija tromboze u stentu u obje skupine bolesnika bila je niska (0,5% pri niskoj; 0,1% pri standardnoj dozi; P=0,15) (132).
Učinkovitost fondaparinuksa u bolesnika sa STEMI uspoređivana je u studiji OASIS-6 koja je uključila 12.092 bolesnika. Bolesnici su liječeni PCI, fibrinolitičkom terapijom ili bez reperfuzijske terapije, a stratificirani su ovisno o tome da li imaju indikaciju za heparin.
U prvoj skupini indikaciju za heparin je imalo 5.658 bolesnika bez planirane primarne PCI. Ispitanici, od kojih ih je većina primila fibrinolitičku terapiju (78% SK-om). Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primila fondaparinuks (inicijalna doza od 2,5 mg i.v., zatim 2,5 mg/dan s.c.) ili placebo, obje skupine do 8 dana.
U drugoj skupini bilo je 6.434 bolesnika s indikacijom za heparin (fibrinolitička terapija s fibrin specifičnim fibrinolitikom, primarna PCI). Ovi bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale ili fondaparinuks (inicijalna doza od 2,5 mg i.v., zatim 2,5 mg/dan s.c.) do 8 dana, ili UFH 60 IU/kg u bolusu, zatim i.v. 12 IU/kg/sat 24 do 48 sati.
Gledano u obje skupine, 30. dana pokazano je da primjena fondaparinuksa u odnosu na kontrolu, značajno smanjuje incidenciju primarnog ishoda (smrt/reinfarkt) (9,7% prema 11%; HR 0,86; 95% CI, 0,77-0,96). Značajna razlika je pokazana već od

devetog dana studije i vrijedi za oba dijela primarnog ishoda. Navedeno smanjenje bilo je značajnije u 1. skupini bolesnika (11,2% fondaparinuks; 14,0% placebo; HR 0,79). Također, u prvoj skupini koje je primala fibrin nespecifični fibrinolitik (SK) je pokazano da je fondaparinuks u odnosu na placebo imao značajno manju incidenciju primarnog ishoda (10,8% prema 13,8%). U drugoj skupini u bolesnika koji su primali fibrin specifične fibrinolitike nije bilo značajne razlike između učinka fondaparinuksa i heparina. Oni na kojima nije rađena primarna PCI imali su manju smrtnost (11,5% prema 13,8%; HR 0,82). Navedeno je posljedica tromboze na kateteru i koronarnih komplikacija (abruptno zatvaranje žile, disekcija, neuspostavljanje protoka). Pokazana je i manja incidencija krvarenja s fondaparinuksom u odnosu na heparin (1,7% prema 2,5%) (133,134).

Prema važećim smjernicama u bolesnika sa NSTEMI fondaparinuks se preporučuje u dozi od 2,5 mg/dan s.c. i prvi je izbor, jer ima najpoželjniji omjer učinka i sigurnosti. Ukoliko je bolesnik na fondaparinuksu planiran za PCI dodaje se jedna bolus doza i.v. UFH (70–85 IU/kg, ili 50– 60 IU/kg ako se upotrebljava inhibitor GP receptora) (4).
U STEMI fondaparinuks se ne preporuča, tj. ne smije ga se upotrebljavati kao jedini antikoagulantni lijek, a ako se upotrebljava trebalo bi dodati i UFH kako je gore navedeno. Ako se koristi fibrinolitička terapija, fondaparinuks (u inicijalnoj dozi od 2,5 mg i.v., zatim 2,5 mg/dan s.c. do 8 dana) je bolje koristiti sa SK (6,20).

6.3. Direktni inhibitori trombina za parenteralnu primjenu

Direktni inhibitori trombina (DTI – engl. *direct thrombin inhibitors*) vežu se direktno za trombin i inhibiraju slijedeće: pretvorbu fibrinogena i fibrin, pojačavanje vlastite aktivnosti trombina preko FV, FVIII i FIX, te njegovog potentnog djelovanja kao agonista trombocita. Za razliku od indirektnih inhibitora trombina, DTI osim slobodnog trombina u plazmi inhibiraju i thrombin vezan za fibrin. U direktne oralne inhibitore trombina ubrajaju se lepirudin, argatroban i dabigatran, kojima zbog manjka velikih kliničkih istraživanja nije dokazana korist u liječenju AKS, pa dalje neće biti opisani. Direktni inhibitor trombina za parenteralnu primjenu je bivalirudin i on će dalje biti opisan.

6.3.1. Bivalirudin

Bivalirudin je polipeptid od 20 aminokiselina, analog je hirudina i divalentni inhibitor trombina. Terminalna skupina NH_2 veže se na aktivno mjesto trombina, dok terminalna COOH skupina veže mjesto na kojem trombin veže supstrate (engl. *exosite 1*). Poluvrijeme raspada u plazmi mu je 25 minuta, najkraće od svih parenteralnih DIT. Ne veže se za proteine plazme i ima predvidljivije antikoagulacijsko djelovanje od UFH. Razgrađuju ga peptidaze i metabolizira se u jetri, a dijelom se izlučuje preko bubrega. Kada se daje u visokim dozama pri kateterizaciji, aktivnost mu se prati pomoću ACT, a kada se daje u manjim dozama aktivnost mu se može pratiti aPTV-om (124).
Bivalirudin ima široku primjenu u liječenju AKS: može se koristiti u liječenju UA/NSTEMI, u bolesnika sa STEMI koji idu na PCI, kao alternativa UFH i GPI, prije CABG i u HIT.

Tri velike randomizirane studije na bolesnicima sa NSTEMI uspoređivale su bivalirudin i heparin. ACUITY studija uspoređivala je bivalirudin (sam ili s GP IIb/IIIa inhibitorom) s UFH ili enoksaparinom (oba s GP IIb/IIIa inhibitorom) na 13.819 bolesnika s NESTEMI podvrgnutih PCI. Prije randomizacije 64% bolesnika primilo je UFH ili enoksaparin, a 36% nijedno od toga. Skoro 65% bolesnika je uzimalo blokator $P2Y_{12}$ receptora (klopidogrel ili tiklopidin) što je i ograničenje ove studije. Kombinirani primarni ishodi bili su ishemijske komplikacije (smrt/IM/revaskularizacija 30. dan) i veliko krvarenje. Definicija velikog krvarenja kasnije je kritizirana jer je uključivala i elemente umjerenog krvarenja. Kriteriji su bili: intrakranijalno, intraokularno krvarenje, krvarenje na mjestu uboda koje zahtjeva intervenciju, hematom veći od 5 cm, reoperacija zbog krvarenja, potreba za transfuzijom. Bivalirudin primjenjen sam nije pokazao smanjenje ishemijskih komplikacija u odnosu na UFH ili enoksaparin (7,8% prema 7,3%; RR 1,08; 95% CI, 0,93-1,24), ali bio je značajno manji rizik krvarenja uz monoterapiju bivalirudinom (3,0% prema 5,7%; RR 0,53; 95% CI, 0,43-0,65). Bivalirudin je pokazao i manju učestalost krvarenja nevezanih s CABG u svim dobnim skupinama, a najviše u dobi iznad 75 godina (5,8% prema 10,1%). Studija je pokazala i važnost primjene klopidogrela s bivalirudinom u bolesnika koji uz bivalirudin nisu primili GP IIb/IIIa inhibitor, jer je pokazano više neželjenih događaja u bolesnika koji nisu primili premedikaciju klopidogrelom (135,136).

Studija ISAR-RESCT 4 randomizirala je 1.721 bolesnika sa NSTEMI u skupine koje su primale ili monoterapiju bivalirudinom ili heparin s GP IIb/IIIa inhibitorom (abciksimab) neposredno prije PCI. Svi bolesnici su također primili klopidogrel u dozi od 600 mg. Kriteriji velikih krvarenja su strože definirani nego u ACUITY (ISAR REACT 4: intrakranijalno, intraokularno retroperitonealno, pad hemoglobina > 40 g/L i potreba za transfuzijom dvije ili više jedinica krvi) Nakon 30. dana pokazano je da nije bilo razlike u primarnom kombiniranom ishodu (smrt/IM/revaskularizacija ili krvarenje) između bivalirudina i heparina s abciksimabom (10,9% prema 11%; RR 0,99; 95% CI, 0,74-1,32), a pokazana je manja učestalost krvarenja s bivalirudinom (4,6% prema 2,6%) (137).

Nedavno objavljena studija MATRIX randomizirala je 7.213 bolesnika s AKS (56% bolesnika sa STEMI) u skupine koje su primale ili bivalirudin (bolus od 0,75 mg/kg, zatim intravensku infuziju 1,75 mg/kg/sat koja je prekinuta nakon PCI) ili UFH (70-100 IU/kg u bolesnika koji nisu primili GP IIb/IIIa inhibitor i 50-70 IU/kg u bolesnika s GP IIb/IIIa inhibitorom). GP IIb/IIIa inhibitor je apliciran zajedno s bivalirudinom samo ako su postojale periproceduralne ishemijske komplikacije (u 4,6% slučajeva). Svi bolesnici primili su $P2Y_{12}$ inhibitor (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel).
Rezultati su pokazali neznačajnu razliku u primarnom kombiniranom ishodu (smrt/IM/CVI) (10,3% prema 10,9%; RR 0,94; 95% CI, 0,81-1,09). Primjena bivalirudina poslije PCI nije smanjila učestalost potrebe za revaskularizacijom zahvaćene žile (TVR – engl. *target-vessel revascularization*) ili tromboze u stentu. Učestalost krvarenja bila je manja u grupi s bivalirudinom (1,4% prema 2,5%; RR 0,55; 95% CI, 0,39-0,78) (138). Budući da dodatak GP IIb/IIIa inhibitora nije bio jednako raspoređen u obje grupe (4,6% uz bivalirudin i 25,6% uz heparin) učinkovitost bivalirudina i heparina i njihov rizik za krvarenje ne može se točno usporediti.
Studija HORIZONS-AMI randomizirala je 3.602 bolesnika sa STEMI s početkom simptoma unutar 12 sati u skupine koje su prije PCI primale ili UFH s GP IIb/IIIa inhibotorom ili monoterapiju bivalirudinom. Oko 65% bolesnika primilo je UFH prije randomizacije, a većina i klopidogrel. Zajednički kombinirani ishod (smrt/IM/TVR/CVI) nakon 30 dana bio je gotovo jednak (5,4% s bivalirudinom prema 5,5% s heparinom i GP IIb/IIIa inhibitorom) sa značajno manjim rizikom krvarenja u skupini s bivalirudinom (4,9% prema 8,3%; P <0,001). U prvih 24 sata pokazana je veća učestalost tromboze stenta (1,3% u skupini s bivalirudinom prema 0,3%; P<0,001). Ta razlika nije bila

izražena nakon 24 sata do 30 dana (1,2% s bivalirudinom prema 1,7%). Mortalitet je ostalo značajno manji s bivalirudinom nakon jedne (3,4% prema 4,8%) i tri godine (5,9% prema 7,7%) (139).

Studija HEAT-PPCI randomizirala je 1.829 bolesnika koji su podvrgnuti PCI u skupine koje su primale heparin (70 IU/kg) ili bivalirudin (bolus 0,75 mg/kg; infuzija 1,75 mg/kg/sat). GP IIb/IIIa inhibitor je korišten s podjednakom učestalošću u obje grupe (13% i 15%). Čak 90% bolesnika primilo je tikagrelor ili prasugrel. Nakon 28 dana pokazana je veća učestalost smrtnosti, CVI, reinfarkta u skupini s bivalirudinom (8,7% prema 5,7%; RR 1,52; 95% CI, 0,9-2,13) i tromboze stenta (3,4% prema 0,9%; RR 3,91; 95% CI, 1,61-9,52) (140).

Studija BRIGHT randomizirala je 2.194 bolesnika s AIM (88% STEMI) u tri skupine. Jedna je primala bivalirudin infuzijom (30 minuta do 4 sata nakon PCI), druga skupina monoterapiju heparinom, a treća skupina heparin s GP IIb/IIIa inhibitorom (tirofiban). Bolesnici su primili 300-600 mg klopidogrela. Prva generacija stentova koji otpuštaju lijekove (DES - engl. *drug-eluting stents*) primjenjena je u 82% slučajeva. U skupini s bivalirudinom pokazana je manja učestalost kombiniranog ishoda smrti/IM/CVI (8,8% s bivalirudinom, 13,2% s monoterapijom heparina i 17% heparin i GP IIb/IIIa inhibitor; HR 0,67; 95% CI, 0,50-0,90), krvarenja (4,1%, 7,5% i 12,3 %; P<0,001). Nije bilo značajne razlike u trombozi stenta (141).

Prema važećim smjernicama bivalirudin se kod PCI daje u bolusu od 0,75 mg/kg, zatim 1,75 mg/kg/sat do ukupno 4 sata nakon zahvata. Nakon prekida infuzije od 1,75 mg/kg/sat, ukoliko postoji klinička potreba, može se nastaviti doza od 0,25 mg/kg/sat kroz 4-12 sati. U bolesnika s glomerularnom filtracijom (GFR – engl. *glomerular filtration rate*) 30–59 mL/min potrebno je smanjiti dozu na 1,4 mg/kg/h, dok se doza u bolusu ne mijenja. U bolesnika s GFR <30 mL/min i na dijalizi, bivalirudin je kontraindiciran (3, 18).

Tablica 8. Antikoagulansi u liječenju akutnog infarkta miokarda

	UFH	enoksaparin	fondaparinuks	bivalirudin
STEMI				
fibrinoliza	**+**	**+++**	**+++**	
bez fibrinolize			**+++**	
primarna PCI	**+**			**+++**
NSTEMI				
rano invazivno liječenje (<12 sati)	**+**			**+++**
rano invazivno liječenje (12-48 sati)	**+**	**+**	**+++**	**+++**
konzervativno liječenje	**+**	**++**	**+++**	
povećan rizik krvarenja			**+++**	**+++**
oslabljena bubrežna funkcija	**+**		**+**	**+++**
HIT		**+**	**+**	**+++**

+ može se koristiti; **++** preferira se; **+++** strogo se preferira

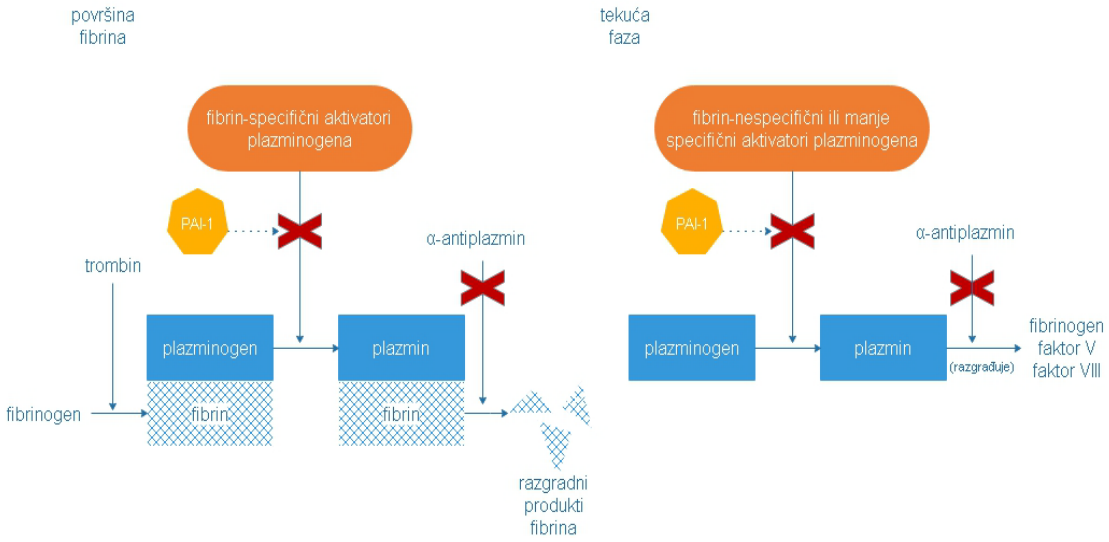
UFH - nefrakcionirani heparin
STEMI - infarkt miokarda sa ST-elevacijom
NSTEMI - infarkt miokarda bez ST-elevacije
HIT - Heparinom inducirana trombocitopenija

Modificirano prema: White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*, 2008;372; 570–84., str 577.

7. FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI

Fibrinoliza je proces koji prevenira prekomjerno stvaranje tromba, to jest, ugrušaka u tijelu. Ona može biti: primarna - koja je fiziološki proces, sekundarna - koja se postiže lijekovima ili je patološka pojava. Koncepcijski, koagulacija je pretvaranje fibrinogena u fibrin i cijela kaskada koagulacije dovodi do tog završnog koraka. Fibrinolizom se razgrađuje tromb tako da se fibrin cijepa pomoću plazmina što dovodi do stvaranja razgradnih produkata fibrina koje do kraja razgrade proteaze, jetra i bubrezi.

Plazmin nastaje iz proenzima plazminogena koji se sintetizira u jetri. Plazminogen nema mogućnost razgradnje fibrina, ali ima afinitet za njega pa se ugrađuje u tromb. Tkivni aktivator plazminogena (t-PA) pretvara plazminogen u plazmin i tako omogućuje fibrinolizu. Sporo se otpušta iz oštećenog endotela te nakon nekoliko dana razgrađuje tromb. t-PA djeluje poglavito na plazminogen vezan za fibrin, što barem teorijski ograničuje fibrinolizu na stvoreni tromb, bez sistemske aktivacije fibrinolitičkog sustava. t-PA inhibira inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1), a α-antiplazmin i α-makroglobulin inatkiviraju plazmin (slika 6.).



Slika 6. Fibrinolitički sustav. Modificirano prema Angiolillo DJ, Giugliano GR, Simon DI. Pharmacologic Therapy for Acute Coronary Syndromes. U: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart, 13. izdanje, New York: *McGraw-Hill Companies*; 2011 str. 1416.

Fibrinolitički lijekovi aktivatori su plazminogena koji vežući se za njega s velikim afinitetom hidrolizom peptidnih veza stvaraju aktivni oblik plazmin. Molekula t-PA sadrži pet domena: fibronektinski prst, epidermalni faktor rasta, kringle-1, kringle-2 i

proteazu. Modifikacijom te molekule te sintezom rekombinantnom DNA tehnologijom dobiveni su fibrinolitički lijekovi različite specifičnosti za fibrin, poluvremena života i mogućnosti potrošnje zaliha fibrinogena. Četiri najvažnija lijeka u primjeni su streptokinaza (SK), reteplaza (r-PA), alteplaza (t-PA) i tenekteplaza (TNK) (tablica 9.)

U akutnom STEMI fibrinoliza rekanalizira krvnu žilu koja je okludirana trombom te smanjuje na taj način veličinu infarkta, poboljšava funkciju miokarda i povećava kratkoročno i dugoročno preživljenje. Fibrinolitičku terapiju se preporuča dati unutar 12 sati od početka simptoma ukoliko primarna PCI nije moguće učiniti unutar 90, odnosno 120 minuta od prvog kontakta, i ako nema kontraindikacija za njezinu primjenu. Učinak na preživljenje je najveći ako je terapija započeta što ranije i unutar 1-2 sata nakon početka simptoma (20). (vidi poglavlje 3.10.2.)

Komplikacija primjene fibrinolitičke terapije je prije svega krvarenje, od čega je intrakranijalno krvarenje najozbiljnija komplikacija. Učestalost ove komplikacije je oko 1%, a ovisna je o karakteristikama bolesnika i vrsti upotrijebljenog lijeka.

Kod bolesnika koji imaju prihvatljiviji i/ili manji rizik od krvarenja mogu se primijeniti jači fibrinolitički lijekovi kao t-PA, TNK ili r-PA. Za bolesnike s manjim rizikom smrtnog ishoda (npr. mlađi bolesnici s malim inferiornim IM) i kojima je povećan rizik intrakranijalnog krvarenja (npr. akutna hipertenzija) može se razmotriti primjena SK koja nije fibrin specifični trombolitik. U odnosu na ostale fibrinolitike, r-PA ili TNK se preporučuju zbog lakše primjene davanjem u bolusu, a time i lakšom mogućom primjenom u izvan bolničkim uvjetima i zbog smanjene incidencije necerebralnih krvarenja (142).

Tablica 9. Doze i učinkovitost fibrinolitičkih lijekova

Specifičnost za fibrin

Lijek	Preporuke doza*	TIMI 2 ili 3 protok u 90. minuti	Prednosti i nedostaci
Streptokinaza (SK)	1,5 milijuna jedinica (MU) u 30-60 minuta i.v.	60-68%	Jeftiniji, ali slabiji ishodi; stvaranje neutralizirajućih protutijela što može smanjiti učinkovitost sljedećih primjena kao i povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti; nije fibrin-specifičan
Reteplaza (r-PA)	10 MU, zatim nakon 30 minuta 10 MU bolus i.v. (10 MU + 10 MU)	84%	Slični ishodi kao t-PA; lakša primjena
Alteplaza (t-PA)	15 mg bolus i.v. zatim 0,75 mg/kg (do 50 mg) 30 minuta i.v. zatim 0,5 mg/kg (do 35 mg) sljedećih 60 minuta i.v.	73-84%	Bolji ishod od SK u GUSTO-1 (30-dnevni mortalitet 6,3% prema 7,3%); skuplji od SK; nešto teža primjena zbog kratkog poluvremena eliminacije
Tenekteplaza (TNK)	i.v. bolus u trajanju od 5 do 10 sekundi, doza ovisno o tjelesnoj masi: <60 kg: 30 mg 60-69 kg: 35 mg 70-79 kg: 40 mg 80-89 kg: 45 mg ≥90 kg: 50 mg	85%	Učinkovit kao i t-PA u ASSENT-2, ali i značajno manje necerebralnih krvarenja i potreba za transfuzijom; lakša primjena (jedan bolus zbog dužeg poluvremena eliminacije); lijek izbora

*

- svim bolesnicima se daje i aspirin u prvoj dozi 150-300 mg, kasnije 75-100 mg (6);
- klopidogrel 300 mg mlađima od 75 godina i 75 mg starijima od 75 godina te nastaviti 75 mg najmanje 14 dana, a preporuča se godinu dana (20,91), (ne postoje studije za prasugrel i tikagrelor kao adjuvantna terapija);
- studije GRACIA III (tenekteplaza + tirofiban) (143), GUSTO V (reteplaza + abciksimab) (144) nisu pokazale korist dodatka GP IIb/IIIa inhibitora smanjenoj dozi fibrinolitika
- antikoagulantna terapija najmanje 48 sati, do 8 dana ili do ostanka u bolnici; uz alteplazu, reteplazu i tenekteplazu, nefrakcionirani heparin (UFH) 60 IU/kg u bolusu (do 4000 IU), nakon toga i.v. 12 IU/kg po satu (do 1000 IU po satu) ciljni aPTV 50 do 70 sekundi;
- enoksaparin se preporuča umjesto UFH ako antikoagulacija traje duže od 48 sati (paziti na renalnu funkciju);
- fondaparinuks je pokazao superiornost u OASIS-6 studiji nad placebom i UFH (ne koristiti ako je klirens kreatitina <30mL/min) (6,20)

Modificirano prema Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2588

.

7.1. Streptokinaza

Streptokinaza (SK) je jednolančani polipeptid dobiven iz kultura β-hemolitičkog streptokoka. Za razliku od ostalih aktivatora plazminogena, SK nije enzim i ne pretvara direktno plazminogen u plazmin, nego se veže za plazminogen u stehiometrijskom omjeru 1:1, mijenja mu konformaciju i otvara njegovo aktivno mjesto, te time vezani plazminogen djeluje na ostali plazminogen kojeg pretvara u plazmin. Stvaranje plazmina nije fibrin-specifično, tj. djeluje i na slobodni i na fibrin vezani plazminogen. Posljedično, terapija SK osim što djeluje na proteolizu fibrina u okluzivnom trombu, dovodi i do proteolize faktora V i III, dijelom i ostalih koagulacijskih faktora, s mogućnošću stvaranja općeg litičkog stanja. Nakon intravenske primjene vrlo brzo se postižu vršne koncentracije s najvećim fibrinolitičkim učinkom nakon 30 minuta. Poluvrijeme eliminacije je 30-40 minuta, a izlučuje se preko jetre.

SK je jako imunogena, stvarajući neutralizirajuća protutijela nakon primjene, ograničavajući tako mogućnost ponovne primjene (145). Alergijske reakcije javljaju se u oko 5% slučajeva, a manifestiraju se kao vrućica, osip, rigor, rijetko kao anafilaktička reakcija. Uz primjenu SK česta je prolazna hipotenzija zbog povećanog otpuštanja bradikinina ovisnog o plazminu. Hipotenziju je moguće korigirati smanjenjem brzine infuzije SK, davanjem fiziološke otopine i niskim dozama vazopresora npr. dopamina ili noradrenalina. Najčešća komplikacija je krvarenje, s manjim krvarenjima na mjestu punkcije u 3-4% bolesnika. Velika krvarenja su rijetka, a rizik CVI je 1% neovisno o dobi, a nešto je veći (1,6%) u osoba starijih od 70 godina (146).

Intravenska primjena SK u bolesnika s AIM smanjuje mortalitet. To su pokazale studije GISSI-1 (smanjenje smrtnosti 10,7% prema 13%, uz bolje ishode uz što raniju primjenu SK) (147), te studija ISIS-2 - primjena ASK i SK smanjila je smrtnost na 7,2% sa 13,2% (smanjenje smrtnosti primjenom samo SK bilo je na 10,2%) (148). Ipak, kasnije je pokazano da manje od 50% bolesnika primjenom SK postigne potpunu reperfuziju (146). Za indikaciju AIM SK se primjenjuje u dozi od 1,5 MU u trajanju od 30-60 minuta (6,20).

7.2. Alteplaza

Alteplaza (t-PA) je t-PA koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA. Afinitet t-PA za fibrin je jači nego za fibrinogen, pa je i aktivacija plazminogena tri puta jača za fibrin. Kompleks fragmenata (DD)E, koji je glavni razgradni produkt fibrina, veže t-PA i plazminogen velikim afinitetom. Plazmin vezan na fibrin rezultira trombolizom, dok plazmin vezan na cirkulirajući (DD)E razgrađuje fibrinogen stvarajući tako fragment X, njegov razgradni produkt, koji ako se veže na hemostatične ugruške stvorene na mjestu ozljede krvne žile čini te ugruške podložnima razaranju. Navedeno može doprinijeti krvarenju uzrokovanom t-PA (149).

t-PA ima kratko poluvrijeme eliminacije od 3-4 minute, te za razliku od SK manje je potrošna za fibrinogen, ne uzrokuje hipotenziju i alergijske reakcije i nije imunogena. Jedna od nuspojava je orolingvalni angioedem koji se javlja u 1-5% bolesnika i obično je blag i prolazan, a ako se pojave teži oblici potrebno je hitno zbrinuti dišni put.
Studija GUSTO-I uključila je 41.000 bolesnika sa STEMI sa simptomima koji su počeli unutar 6 sati i randomizirala ih u skupine koje su primale SK zajedno s potkožnim ili intravenskim heparinom i onu koja je primala t-PA intravenskim heparinom. Četvrta skupina primala je kombinaciju SK i t-PA. t-PA je smanjila 30-dnevni mortalitet (6,3% prema 7,3%) i jednogodišnji mortalitet (9,1% prema 10,1%). Nešto veća korisnost pokazana je na bolesnicima mlađima od 75 godina i onima s infarktom prednje stijenke. Kombinacija SK i t-PA pokazala je lošiji ishod nego sama t-PA (146). Podstudija je pokazala značajno veću vjerojatnost TIMI 3 protoka s t-PA (54% prema 30-33%) (150). Rana primjena t-PA povezana je s nižom stopom 30-dnevne smrtnosti (5,5% unutar 2 sata prema 9,0% duže od 4 sata) (151).

Incidencija teškog krvarenja u GUSTO-I bila je 1,8%, a incidencija umjerenog krvarenja, definiranog kao potreba za transfuzijom bez hemodinamskog pogoršanja ili potrebe za intervencijom bila je 11,8%. CVI je imalo 1,4% bolesnika od kojih 0,7% intracerebralno krvarenje, a povećanu incidenciju imali su bolesnika s TIA ili CVI u anamnezi, tlakom iznad 170/95 mmHg i tjelesnom masom nižom od 70 kg. Unatoč tome, ukupna analiza studije pokazala je neto kliničku korist t-PA nad SK (146). Prema važećim smjernicama t-PA se primjenjuje u dozi od 15 mg u bolusu i.v., zatim 0,75 mg/kg (do 50 mg) 30 minuta i.v., te zatim 0,5 mg/kg (do 35 mg) sljedećih 60 minuta i.v

(6,20). Često je potrebna i terapija heparinom kako bi se očuvala otvorenost krvne žile i spriječila reokluzija.

7.3. Reteplaza

Reteplaza (r-PA) je neglikozilirani rekombinantni t-PA, kojemu nedostaju domene fibronektinskog prsta, epidermalnog faktora rasta i kringle-1, a proizvodi se iz *E. coli*. r-PA je manje fibrin-specifična i ima duži poluvijek eliminacije od t-PA. Lijek se eliminira preko jetre i bubrega.

Studija INJECT provedena je na 6.010 bolesnika s AIM randomiziranih u skupine koje su primale r-PA (10 MU + 10 MU nakon 30 minuta) ili SK (1.5 MU u bolusu kroz 60 minuta). Pokazano je nekoliko prednosti r-PA u odnosu na SK kao što je smanjenje incidencije kardiogenog šoka (4,7% prema 6,0%), hipotenzije (15,5% prema 17,6%) i zatajivanja srca (23,6% prema 26,3%) (152).

Studija RAPID radnomizirala je 600 bolesnika s AIM u četiri skupine ovisno o tome da li su primali r-PA ili t-PA. Doza r-PA od 10 MU + 10 MU nakon 30 minuta pokazala se superiornijom od t-PA u postizanju TIMI 3 protoka (153). U toj studiji t-PA nije davana u dozama koje su druge studije za t-PA definirale kao optimalne. Studija RAPID II nastavila je prethodno istraživanje tako da je randomizirala 324 bolesnika s AIM na one koji su primali r-PA (10 MU + 10 MU) i optimalnu dozu t-PA. Svi bolesnici primili su ASK i heparin i.v. Liječenje r-PA bilo je povezano s većom incidencijom TIMI 3 protoka nakon 60 (51% prema 37%) i 90 (60% prema 45%) minuta. Nije pokazano smanjenje u 35-dnevnom mortalitetu (4,1% prema 8,4%) (154).

Studija GUSTO III također je uspoređivala r-PA i t-PA, na većem uzorku od 15.059 bolesnika s AIM. Pokazala je neznačajnu razliku u mortalitetu (7,47% prema 7,24%), incidenciji CVI (1,64% prema 1,74%) ili kombiniranom ishodu smrtni ili nefatalnog CVI (7,89% prema 7,91%) nakon 30 dana. Nije bilo razlike u mortalitetu nakon jedne godine (11,2% prema 11,1%) (143).

Za indikaciju STEMI, r-PA se prema važećim smjernicama primjenjuje u dozi 10 milijuna jedinica tijekom dvije minute, zatim nakon 30 minuta 10 MU bolus i.v. (10 MU + 10 MU) (6,20).

7.4. Tenekteplaza

Tenekteplaza (TNK) je također rekombinantni humani t-PA koji se od t-PA razlikuje po tome što su na tri mjesta napravljene točkaste mutacije kako bi se povećalo poluvrijeme eliminacije u plazmi (povećana glikozilacija kringle domene), povećala specifičnost za fibrin (14 puta) i rezistencija na PAI-1, i smanjio afinitet za (DD)E (149). Klirens se odvija preko jetre i rezultanta redukcije sistemskog fibrinogena nakon jednoga sata je samo 3%, što je znatno manje nego s ostalim dostupnim fibrinoliticima.

Kako bi procijenila sigurnost doza TNK, studija ASSENT-1 nasumično je podijelila 3.235 bolesnika u grupe po dodijeljenim dozama od 30, 40 ili 50 mg. Doza od 50 mg je naknadno ukinuta. Pokazan je sigurnosni profil sličan t-PA. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji CVI (1,5% za doze 30 i 40 mg), intrakranijalnog krvarenja (0,94% i 0,62%), smrtnog ishoda (6,4%) i teškog krvarenja (2,8%) između grupa (155).

Studija ASSENT-2 direktno je usporedila TNK i t-PA na 16.949 bolesnika. Nakon 30 dana nije bilo razlike u mortalitetu (6,2% u obje grupe), ukupnom broju CVI (1,8% s TNK prema 1,7% s t-PA) i intrakranijalnim krvarenjima (1% obje grupe). Pokazana je razlika u incidenciji necerebralnih krvarenja (26,4% prema 29%) i potrebi za transfuzijom (4,3% prema 5,5%) koje su bile mnogo manje s TNK. Mortalitet nakon godine dana ostao je jednak u obje grupe (10,2%). 30-dnevni mortalitet bolesnika kojima je fibrinolitička terapija započeta 4 sata nakon početka simptoma bio je značajno manji s TNK u odnosu na t-PA (7% prema 9%) (156). Taj sigurnosni profil TNK posljedica je smanjenog djelovanja na sistemski fibrinogen i doziranja po tjelesnoj masi.

Studije su pokazale da je TNK učinkovita kao i t-PA, a povezana je sa značajnim smanjenjem necerebralnih krvarećih komplikacija. TNK se primjenjuje u jednoj bolus dozi intravenski ovisno o tjelesnoj masi, u trajanju od 5 do 10 sekundi (6,20).

8. PERIPROCEDURALNA FARMAKOTERAPIJA

U tablicama je sažeto prikazana periproceduralna terapija za primarnu PCI i fibrinolitičku terapiju prema preporukama Europskog kardiološkog društva (6). Detaljnije o svakom lijeku napisano je u odgovarajućim poglavljima.

Tablica 10. Periproceduralna terapija primarne PCI

Antiagregacijska terapija	
aspirin, *per os* ili intravenski (ukoliko bolesnik ne može progutati)	doza zasićenja od 150–300 mg *per os* ili 80–150 mg i.v. ako nije moguće progutati tabletu
blokator ADP receptora se dodaje aspirinu:	
• prasugrel	doza zasićenja od 60 mg *per os;* prasugrel se preporuča dati jedino ako je poznata koronarna anatomija i ako se planira PCI, ne preporuča se osobama lakšima od 60 kg i bolesnicima koji su prebolili TIA/CVI
• tikagrelor	udarna doza od 180 mg *per os*
• klopidogrel (kada prasugrel ili tikagrelor nisu dostupni ili su kontraindicirani)	udarna doza od 600 mg *per os*
GP IIb/IIIa inhibitorom ako postoji masivan tromb, trombolitička komplikacija ili *no-reflow*	
rutinska primjena GP IIb/IIIa inhibitora s UFH za primarnu PCI može se primjeniti u bolesnika bez kontraindikacija	
• abciksimab	bolus od 0,25 mg/kg i.v. i infuzija od 0,125 μg/kg/min (maksimalno doza od 10 μg/min) do 12 sati
• eptifibatid	dvostruki bolus od 180 μg/kg i.v. (u intervalima od 10 minuta) nakon čega slijedi infuzija u dozi od 2 μg/kg/min do 18 sati
• tirofiban	25 μg/kg tijekom 3 min i.v., nakon čega slijedi infuzija u dozi od 0,15 μg/kg/min do 18 sati

Tablica 10. Periproceduralna farmakoterapija primarne PCI (nastavak)

Antikoagulantna terapija	
bivalirudin se preporuča umjesto UFH + GP IIb/IIIa inhibitora	0,75 mg/kg i.v. u bolusu, nastaviti i.v u dozi od 1,75 mg/kg/sat do 4 sata nakon zahvata; ukoliko postoji potreba, nakon prekida infuzije od 1,75 mg/kg/sat, može se primjeniti i.v. doza od 0,25 mg/kg/sat 4-12 sati
enoksaparin	0,5 mg/kg i.v. u bolusu
UFH s ili bez GP IIb/IIIa inhibitora u bolesnika koji ne primaju bivalirudin ili enoksaparin	70–100 U/kg i.v. u bolusu kada se planira primjena GP IIb/IIIa inhibitora; 50–60 U/kg i.v. u bolusu s GP IIb/IIIa inhibitorom
fondaparinuks se ne preporučuje	
ne preporuča se fibrinoliza prije planirane primarne PCI	

Tablica 11. Periproceduralna farmakoterapija uz fibrinolizu

Antiagregacijska terapija	
aspirin	početna doza od 150–500 mg *per os* ili i.v. doza od 250 mg ukoliko nije moguće progutati tabletu
klopidogrel	doza zasićenja od 300 mg *per os* ukoliko je bolesnika mlađih od 75 godina
Antikoagulantna terapija	
UFH	60 IU/kg i.v. u bolusu do maksimalno 4000 IU nakon čega slijedi infuzija od 12 IU/kg maksimalno do doze od 1000 IU/sat tijekom 24–48 sati; ciljani aPTV: 50–70 s ili 1,5 do 2,0 više od normale kontroliran nakon 3, 6, 12 i 24 sata
Enoksaparin	U bolesnika mlađih od 75 godina: 30 mg i.v. u bolusu te nakon 15 min 1 mg/kg s.c. svakih 12 h maksimalno 8 dana; prve dvije doze ukupno ne bi trebale prelaziti dozu od 100 mg; U bolesnika starijih od 75 godina: ne daje se i.v. u bolusu nego se započne s.c. u dozi od 0,75 mg/kg maksimalno do 75 mg za prve dvije s.c. doze. Pri CrCl <30 mL/min, neovisno o dobi, s.c. doze se daju jednom svakih 24 sata
Fondaparinuks	2,5 mg i.v. u bolusu nakon čega slijedi s.c. doza od 2,5 mg jednom dnevno do 8 dana

9. KONTROLA BOLI U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA

Zbog ishemije srčanog mišića, AIM često prati bol u prsima karaktera pritiska koji se širi u ramena, ruke, vrat i čeljust. Ta bol, zajedno s hemodinamskom nestabilnošću uzrok je masivnom otpuštanju katekolamina što može još više povećati potrebu srca za kisikom, a time i zonu infarkta (24). Reperfuzijska terapija sprečava daljnju ishemiju i nekrozu kardiomiocita i povećava dotok kisika i hranjivih tvari ishemičnom srčanom mišiću. Uz nju, smanjenje boli u AKS može se postići primjenom antishemijskih lijekova (β-blokatora i nitrata), a prije svega analgeticima od kojih se najčešće koristi morfij. Treba napomenuti da se morfij, od 1912. godine kad je uveden u praksu, pa do danas preporučuje u svim velikim smjernicama liječenja AKS, a da nikad nije napravljena velika kontrolirana klinička studija koja bi pokazala učinkovitost i sigurnost njegove primjene (157).

9.1. Morfij

Morfij je prirodni alkaloid koji se dobiva iz opijuma, a primjenjuje se zbog svojih jakih analgetičkih svojstava. U ljudskom tijelu postoje tri vrste opioidnih receptora: δ (delta), κ(kappa) i μ (mi) koji su raspoređeni prije svega u središnjem živčanom sustavu. Na njih djeluju kao agonisti endogeni opioidi dinorfin, enkefalin, endorfin, endomorfin, nociceptin, a najvažniji učinak je onaj analgetički. Morfij djeluje kao agonist na sva tri receptora, a najviše na μ-opiodni receptor. Može se primjenjivati oralno, sublingvalno, bukalno, rektalno, potkožno, intranazalno, intratekalno, epiduralno, a najčešća mu je primjena intravenska. Vršna koncentracija nakon intravenske primjene postiže se nakon 20 minuta. Primarno se metabolizira u jetri. Poluvrijeme života mu je oko 120 minuta. Glavna indikacija za primjenu morfija je bol, a ovdje je opisana njegova primjena u AKS.

Morfij je lijek izbora u liječenju boli povezane s AKS, osim u bolesnika koji imaju preosjetljivost na njega. Potreban je oprez i kod teške bradikardije. Morfij osim smanjenja boli smanjuje metaboličke potrebe srca tako što smanjuje anksioznost i nemir, što zajedno pridonosi smanjenoj aktivnosti autonomnog živčanog sustava, osobito simpatikusa. Morfij je pokazao i koristan učinak u bolesnika s plućnim edemom kod zatajivanja srca (Killip III) jer smanjuje periferni arterijski i venski otpor inhibirajući

simpatikoadrenalne aktivnosti. Morfij time smanjuje dispneju i frekvenciju srca. Ukoliko se javi hipotenzija kao posljedica primjene morfija i nitroglicerina, bolesnika bi trebalo postaviti u polusjedeći položaj i podići noge. Primjena atropina u dozi od 0,5 do 1,5 mg i.v. može smanjiti pretjeranu vagusnu aktivnost morfija (tešku bradikardiju). Ukoliko se javi depresija disanja primjenjuje se nalokson, inverzni agonist μ-opioidnih receptora, u dozi od 0,1–0,2 mg i.v. svakih 15 minuta (149).

Unatoč korisnim učincima pri inicijalnom zbrinjavanju bolesnika s AKS, neke opservacijske studije pokazale su i neke nepoželjne učinke morfija na konačan ishod. U CRUSADE, velikoj, nerandomiziranoj, retrospektivnoj studiji na 57.039 bolesnika s NSTE-ACS pokazano je kako su oni bolesnici koji su primili morfij (29,8% bolesnika) imali veći rizik od smrtnog ishoda nego oni koji ga nisu primili (OR 1,48; 95% CI, 1,33-1,64) (158).

Mogući mehanizmi kojima bi morfij bio povezan s povećanom smrtnošću uključuju farmakokinetske interakcije u apsorpciji drugih lijekova i interakcije u vezanju na proteine plazme i transporta kroz membrane. Morfij može smanjiti opskrbu miokarda kisikom, smanjiti oksigenaciju krvi, čak i smanjiti cerebralnu perfuziju (157).

Najmanje tri studije upućuju na to da bi njegova primjena interferirala s antiagregacijskim djelovanjem $P2Y_{12}$ inhibitora.
U studiji IMPRESSION, 70 bolesnika s AIM koji su primili tikagrelor u dozi zasićenja od 180 mg bili su randomizirani u dvije skupine u kojoj je jedna primala morfij u dozi od 5 mg i.v., a druga placebo. Pokazano je da je morfij smanjio aktivnu koncentraciju tikagrelora u plazmi i smanjio njegov antiagregacijski učinak (159). Slična studija na 24 bolesnika koji su primili klopidogrel u dozi od 600 mg, također su podijeljeni u skupine koje su primale morfij u dozi od 5 mg i.v. ili placebo. U skupini koja je primila morfij pokazana je sporija apsorpcija klopidogrela i smanjena koncentracija njegovih aktivnih metabolita za 52% (160). Još je jedna studija pokazala kako je u 50 bolesnika sa STEMI koji su primali prasugrel ili tikagrelor primjena morfija bila povezana s odgođenom aktivnošću oba lijeka (OR 5,29; 95% CI, 1,44-19,49) (161).

Prema aktualnim smjernicama, morfij se daje u dozi od 4 – 8 mg i.v., a zatim prema potrebi 2–8 mg u intervalima od 5–15 minuta dok se bol ne smiri ili dok se ne počnu javljati nuspojave lijeka kao što su hipotenzija, depresija disanja ili teško povraćanje koje onemogućuju daljnju primjenu. Pri primjeni morfija je potrebno monitorirati

respiraciju. Često se javlja mučnina za koju je potrebno dati antiemetik (metoklopramid u dozi od 10 mg i.v.). Navedene preporučene doze mogu se prilagoditi ovisno o bolesnikovoj dobi, tjelesnoj masi, krvnom tlaku i srčanoj frekvenciji (4,6,20).

9.2. Ostali lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID – engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) su lijekovi koji se koriste zbog svojih protuupalnih antipiretičkih i analgetičkih svojstava. Ovisno o tome koji izoenzim blokiraju dijele se na COX-1 inhibitore (aspirin), COX-2 inhibitore (koksibi) ili neselektivne NSAID (diklofenak, neproksen, ibuprofen, indometacin). Mnoge opservacijske studije pokazale su povećan rizik od IM primjenom NSAID (162,163). Najveći rizik pokazan je za diklofenak i koksibe, dok se najmanje štetnim pokazao naproksen (164). Povećanje KV rizika NSAID nastaje zbog neravnoteže u inhibiciji enzima COX-1 („trombocitni“) i COX-2 („endotelni“). Moguće je i da inhibiraju kardioprotekciju aspirina ako se upotrebljavaju zajedno s njime u AKS. Zbog toga NSAID se ne bi trebali koristiti za liječenje boli u AKS (157).

U slučaju da je morfij kontraindiciran, može se primijeniti fentanil u dozi od 50-100 μg i.v. (1 μg/kg) i ponavljati svakih 5 minuta polovicu navedene doze do ukupno 3 μg/kg. U studiji na 207 bolesnika pokazano je da je fentanil jednako učinkovit, a ima manju incidenciju hipotenzije (0% s fentanilom prema 5,1%; P=0,06) (165).

Ishemijsku bol drugim mehanizmima također smanjuju β-blokatori i nitrati (vidi poglavlje 4.).

10. STATINI

Statini su lijekovi iz skupine hipolipemika koji snižavaju razinu kolesterola u krvi. Smanjuju rizik koronarne bolesti srca i mortalitet, a koriste se u primarnoj i sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja. Statini djeluju kao kompetitivni i reverzibilni inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze (HMG-CoA), ključnog limitirajućeg enzima u sintezi kolesterola u jetri. Produkt HMG-CoA reduktaze, mevalonat, prekursor je mnogih izoprenoida od kojih neki imaju ulogu u staničnoj signalizaciji.

Prema istraživanjima statini imaju poželjno djelovanje na endotelne stanice preko indukcije nuklearnih faktora kao *Kruppel-like factor-2* (KLF2) i *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) (166). KFL2 između ostalih inducira endotelnu sintazu dušikovog oksida (eNOS) i trombomodulin, a inhibira djelovanje proadhezivnih i protrombotičkih čimbenika (npr. tkivni faktor, inhibitor aktivacije plazminogena-1) (166). Aktivacijom transkripcijskih faktora PPARα i PPARγ u endotelnim i upalnim stanicama statini djeluju protuupalno (167), a eksperimentalno je pokazano da inhibiraju nastanak ateroskleroze i formiranje pjenušavih stanica makrofaga (168). Osim djelovanja na sintezu kolesterola, statini poboljšavaju funkciju endotelnih stanica, smanjuju upalu, stabiliziraju plak krvnih žila i sprječavaju formiranje ugrušaka.

Statini se metaboliziraju u jetri, a potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji se metaboliziraju preko CYP3A4 i CYP2C9 enzima. Najvažnije i najopasnije, ali rijetke nuspojave statina su rabdomioliza i oštećenje jetre.

Dobrobit statina u AKS i PCI pokazana je u mnogim studijama. PROVE-IT TIMI 22 studija randomizirala je 4.162 bolesnika koji su primali pravastatin 40 mg dnevno (standardna terapija) ili atorvastatin 80mg dnevno (intenzivna terapija). Primarni zbirni ishod bila je smrt od bilo kojeg uzroka, IM, revaskularizacija i CVI, a rezultati su pokazali da je primjenom visokih doza atorvastatina pojavnost neželjenih događaja manja u odnosu na standardnu terapiju (22,4% prema 26,3%; P=0,005). Učinak intenzivnog snižavanja razine LDL-a viđena je već nakon 30 dana (169). Placebom kontrolirana studija MIRACL usporedila je terapiju atorvastatinom od 80 mg na dan, primjenjenim 24 do 96 sati nakon AKS s placebom. Incidencija primarnih ishoda (nefatalni IM, rekurentna ishemija miokarda koja zahtjeva hospitalizaciju) bila je statistički značajno manja u grupi koja je primala atorvastatin (14,8% prema 17,4%;

P=0,048), a pokazana je i manja incidencija simptomatske ishemije (6,2% prema 8,4%; P=0,02) (170).

Kako bi ocijenila dobrobit intenzivne terapije statinom prije PCI kod bolesnika s UA/NSTEMI, studija ARMYDA randomizirala je 171 bolesnika koji su primali atorvastatin (80 mg 12 sati prije PCI, s 40 mg preproceduralne doze) ili placebo. Svi bolesnici primili su dozu klopidogrela od 600 mg. Incidencija primarnog ishoda 30. dana (smrt, MI, neplanirana revaskularizacija) bila je 5% kod bolesnika koji su dobili atorvastatin u odnosu na 17% koji su dobili placebo (P=0,01), a najveća razlika pokazana je u smanjenju incidencije IM (5% prema 15%; P=0,04) (171).

Rezultati su pokazali da čak i kratka premedikacija atorvastatinom može poboljšati ishode u bolesnika s AKS podvrgnutih invazivnoj strategiji.

Ostaje kontroverzno da li su hidrofilni ili lipofilni statini učinkovitiji u liječenju AIM. Farmakokinetika i djelovanje statina na razine lipida u krvi prikazani su u tablici 12.

Studija na 1.124 bolesnika s AIM uspoređivala je učinkovitost hidrofilnih i lipofilnih statina. Bolesnici prije nisu uzimali statine. Doze su povećavane kako bi se dobivao raspon LDL-a od 70-100 mg/dL. 317 bolesnika dobivalo je hidrofilni statin (rosuvastatin [90%; medijan doze 10,7 mg] ili pravastatin [10%; 19,3 mg]), a 807 bolesnika primilo je lipofilni statin [atorvastatin (53%, 16,1 mg), simvastatin [19,5%, 24,7 mg], ili pitavastatin [17%, 2,6 mg]), ovisno o preferencijama bolesnikova obiteljskog liječnika ili kardiologa (172).

Nakon godine dana analizirane su incidencije: unutarbolničke komplikacije (smrt, kardiogeni šok, ventrikularne aritmije, IM, krvarenje) i velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE - engl. *major adverse cardiac events*).

Nije pokazana razlika u incidenciji untarbolničkih komplikacija između skupinama. (11,7% za hidrofilne prema 12,8%; P=0,688): MACE nakon mjesec dana i 6 mjeseci pokazao je veću incidenciju u skupini s hidrofilnim statinima (mjesec dana: 10,0% prema 4,4%; P=0,001; 6 mjeseci: 19,9% prema 14,2%; P=0,022), dok ta razlika nije pokazana nakon godine dana (21,5% prema 17,9%; P=0,172) (172).

Studija ALPS-AMI randomizirala je 508 bolesnika u skupine koje su primale atorvastatin ili pravastatin. Ciljana vrijednost LDL-a bila je <100 mg/dl. Primarni kombinirani ishod bili su smrt, nefatalni IM, nefatalni CVI, UA, zatajivanje srca koje zahtjeva hospitalizaciju i bilo koji oblik revaskularizacije nakon dvije godine. Incidencija primarnog ishoda bila je 30,4% u bolesnika u skupini s pravastatinom i 31,4% u skupini

s atorvastatinom (HR 1,181; 95% CI, 0,862-1,619; P=0,299). Pokazano je veće smanjenje razine LDL-a u skupini s atorvastatinom (P<0,001) (173).

Tablica 12. Farmakokinetika i djelovanje statina na razine lipida u krvi

	atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
doze (raspon u mg)	10-80	20-80	20-80	10-40	10-40	5-80
lipofilnost/ hidrofilnost	lipofilan	lipofilan	lipofilan	hidrofilan	hidrofilan	lipofilan
apsorpcija (%)	30	98	30	35	50	60-85
bioraspoloživost (%)	12-14	19-29	5	18	20	5
vezanje za proteine plazme (%)	80-90	>99	>95	43-55	88	94-98
metaboliziranje preko CYP enzima	3A4	2C9	3A4	ne	2C9/2C19	3A4
inhibitor CYP3A4	da	da	da	ne	da	da
inhibitor CYP2C9	ne	da	ne	ne	da	ne
poluvrijeme eliminacije (sati)	15-30	0,5-2,3	2,9	1,3-2,8	20,8	2-3
ekstrakcija jetrom (%)	70	≥70	≥70	45	63	≥80
ekskrecija bubrezima (%)	2	6	10	20	10	13
ekskrecija fecesom (%)	70	90	83	71	90	58
metaboliti	aktivni	inaktivni	aktivni	inaktivni	aktivni	aktivni
snižavanje LDL-a (%)	39† (10 mg)	17* (20 mg)	29* (20 mg)	20† (10 mg)	46† (10 mg)	28† (10 mg)
snižavanje TG (%)	6† (10 mg)	5* (20 mg)	12* (20 mg)	8† (10 mg)	20† (10 mg)	12† (10 mg)
povišenje HDL-a (%)	20† (10 mg)	1* (20 mg)	7* (20 mg)	3† (10 mg)	8† (10 mg)	5† (10 mg)

CYP – citokrom P450
HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)
LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)
TG – trigliceridi
† McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-98.
* Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) *Am J Cardiol.* 1998 Mar 1;81(5):582-7
Tabila je modificirana prema: Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions. Not a class effect. *Cardiol Review.* 2008.;16:205-12

Prema aktualnim smjernicama svi bolesnici s AKS trebali bi primiti statin u visokoj dozi neovisno o koncentraciji kolesterola, ukoliko nemaju kontraindikacija (6). Većini

bolesnika trebalo bi odrediti lipidogram pri hospitalizaciji, a ukoliko se navedeno ne učini, vrijednosti do četiri dana nakon AKS mogu se smatrati bazalnim vrijednostima. Preporuča se započeti terapiju pri prijemu u visokim dozama (tzv. intenzivna statinska terapija). Bolesnicima koji već uzimaju statine u niskim ili srednjim dozama dozu treba povećati ukoliko nemaju intoleranciju na visoke doze. Cilj terapije je razina LDL-a ispod 1,8 mmol/L, a lipidogram bi trebalo provjeriti nakon 4-6 tjedana. Preporuča se primijeniti atorvastatin u dozi od 80 mg, a ukoliko bolesnik ne tolerira statine treba razmotriti primjenu ezetimiba (4,6,20).

11. INHIBICIJA RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKOG SUSTAVA

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) jedan je od najvažnijih hormonskih sustava koji nadzire koncentraciju plazmatskog natrija i arterijskog tlaka.
Angiotenzinogen je α-globulin kojeg konstitutivno luče jetra. Renin luče jukstaglomerularne stanice kao odgovor na hipoperfuziju glomerula, a katalizira pretvorbu angiotenzinogena u angiotenzin I, inaktivni dekapeptid. Angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE – engl. *angiotensin-converting enzyme*) koji se nalazi uglavnom u kapilarama pluća, katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II.
Angiotenzin II je oligopeptid koji se sastoji od 8 aminokiselina, a svoj učinak vrši u mozgu, bubrezima, nadbubrežnim žlijezdama, krvim žilama i srcu. Postoje 2 receptora za angiotenzin: AT_1 (koji posreduje vazokonstrikcijsko djelovanje angiotenzina II, ali i hipertrofiju miokarda i medije krvnih žila) i AT_2 (koji se pretežno nalazi u fetalnim tkivima, a moguće da ima ulogu u apoptozi).

Nekoliko sati do dana nakon AIM zona infarkta počinje se stanjivati i rastezati što može dovesti do značajne dilatacije srca, osobito kod bolesnika s infarktom prednje stijenke miokarda (174). Ti bolesnici su pod povećanim rizikom za razvoj kongestivnog zatajivanja srca ili nagle srčane smrti. Čak u 60% bolesnika koji su umrli od komplikacija AIM nađen je patološki nalaz širenja zone infarkta (175).
Nakon inicijalnog oštećenja miokarda slijedi njegova remodelacija. Nekroza miocita dovodi do formiranja fibroznog ožiljka. Potom slijedi elongacija zone infarkta, a okolna zona miokarda se dilatira i hipertrofira. Iako nema povećanja intersticijske fibroze u udaljenom zdravom miokardu i on sudjeluje u remodelacijskom procesu (176). Iako je u početku dilatacija miokarda hemodinamski korisna jer održava udarni volumen srca Frank-Starlingovim mehanizmom, tijekom vremena ona povećava napetost stijenki i dugoročno dovodi do sve većeg opterećenja miokarda i popuštanja srca.
U ovom procesu angiotenzin II može sudjelovati lokalno i sistemski:

- mehaničko rastezanje izravno povećava otpuštanje angiotenzina II iz miocita (177);
- enzim ACE je značajno povećan na rubovima ožiljka infarkta (178);

- AT1 su nađeni na fibroblastima i miocitima bolesnika s kardiomiopatijom i ishemijskom bolešću srca. Preko njega angiotenzin II djeluje tako da potiče hipertrofiju miocita (179);
- incidencija dilatacije lijeve klijetke nakon AIM povećana je u DD genotipu (genotip povezan s povećanom ACE aktivnosti) (180).

11.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

ACE inhibitori imaju široku primjenu u liječenju hipertenzije, CAD, AIM, dijabetičke i nedijabetičke nefropatije i u bolesnika sa zatajivanjem srca.
Ovi lijekovi inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II blokirajući enznim ACE. Konačni učinak je smanjivanje cirkulirajućeg volumena i vazodilatacija.
Eksperimentalne i kliničke studije pokazuju da ACE inhibitori imaju važnu ulogu u smanjivanju remodeliranja nakon AIM, poboljšavaju hemodinamiku i smanjuju incidenciju kongestivnog zatajivanja srca. Također mogu imati poželjne učinke na ishemijsko prekondicioniranje, rekurentni IM i ishemiju, naglu srčanu smrt i fibrinolizu (smanjuju PAI-1). Osim spomenutih kroničnih učinaka, akutni učini primjena ACE inhibitora su smanjenje ozljede miokarda, i smanjenje oštećenja funkcije endotela. Osim što smanjuju *afterload*, ACE inhibitori povećavaju protok krvi u ishemijskim područjima miokarda smanjujući vazokonstrikcijsko djelovanje angiotenzina II. Pokazano je i da smanjuju razinu PAI-1 u plazmi i time povisuju otpuštanje t-PA u endotelnim stanicama koronarnih arterija (181).

ACE inhibitori smanjuju ukupnu kardiovaskularnu smrtnosti i incidenciju nagle srčane smrti. Nekoliko je mehanizama koji mogu smanjiti naglu srčanu smrt. Prvo, smanjuju simpatičku aktivnost i poboljšavaju osjetljivost baroreceptora koji poboljšava tonus vagusa. Drugo, smanjuju remodeliranje ventrikula, značajnog aritmogenog faktora. Treće, smanjuju incidenciju rekurentnog IM koji dodatno povećava električnu nestabilnost.

U studiji ISIS-4 58.050 bolesnika randomizirano je u dvije skupine u kojoj je jedna primala kaptopril (početna doza 6,25 mg povećavana do 50 mg), a druga placebo. Nakon mjesec dana pokazano je značajno proporcionalno smanjenje mortaliteta od 7% u skupini s kaptoprilom odnosno 10 manje smrtnih ishoda na 1.000 bolesnika.

Najveća korist pokazana je u bolesnika s infarktom prednje stijenke miokarda i to onima koji su već imali IM ili zatajivanje srca (182).
U studiji GISSI-3 na preko 19.000 bolesnika jednoj je skupini davan lizinopril (početna doza od 5 mg povećavana do 10 mg/dan), a drugoj placebo unutar prvih 24 sata. U skupini s lizinoprilom pokazano je smanjenje smrtnosti (OR 0,88; 95% CI, 0,79–0,99) i smanjenje incidencije kombiniranog ishoda (motalitet, teška ventrikularna disfunkcija) (OR 0,9; 95% CI, 0,84-0,98) (35).

ACE inhibitori pokazali su učinkovitost u bolesnika koji imaju EF <40% ili koji su u ranoj fazi nakon infarkta imali zatajivanje srca. Također, smanjuju incidenciju rekurentnog IM. Studija SAVE randomizirala je 2.231 bolesnika s EF <40% na skupine koje su primale kaptopril (50 mg dva puta dnevno) ili placebo. U skupini s kaptoprilom pokazano je smanjenje mortaliteta za 19% (95% CI, 0,03-0,32) i rekurentnog IM za 25% (95% CI, 0,05-0,4). Taj koristan učinak pokazan je za sve grupe bolesnika koji su primali ostalu adjunktivnu terapiju kao fibrinolizu, aspirin i β-blokatore (183).

AIRE studija pokazala je kako je ACE inhibitor učinkovit u bolesnika koji nakon AIM razviju zatajivanje srca. Tri do deset dana nakon AIM, 2.006 bolesnika s kliničkim znakovima zatajivanja srca je randomizirano u skupinu u kojoj su bolesnici primali ramipril i skupinu koja je primala placebo (184). Pokazano je smanjenje mortaliteta u skupini koja je primala ramipril (17% prema 23%). Ramipril nije imao učinak na smanjenje incidencije reinfarkta ili CVI, ali je značajno smanjio rizik iznenadne smrti za 30% najviše u bolesnika koji su imali zatajivanje srca (185).

Većina radnomiziranih studija s ACE inhibitorima 24 sata do 16 dana nakon IM pokazala su poboljšanje EF tijekom jednoga mjeseca i godine dana.

Meta-analiza na 100.000 bolesnika koja je obuhvatila 4 studije pokazala je kako je primjena ACE inhibitora unutar 36 sati nakon AIM u odnosu na placebo, povezana sa značajno manjim mortalitetom 30. dana (7,1% prema 7,6 %; RR 0,93; 95% CI, 0,89-0,98) (186).

Zaštitno djelovanje ACE inhibitora neovisno je o fibrinoliticima, aspirinu i β-blokatorima. Koristan učinak najveći je u visokorizičnim subgrupama (infarkt prednje stijenke miokarda, zatajivanje srca, prijašnji IM i tahikardija) (187).

Kontraindikacije za primjenu ACE inhibitora su hipotenzija (sistolički tlak manji od 90 mmHg ili sistolički tlak manji za ≥30 mmHg od bazalnih vrijednosti), šok, obostrana stenoza bubrežnih arterija, zatajivanje bubrega, pogoršanje bubrežne funkcije uz ACE inhibitore.

Prema važećim smjernicama, terapiju ACE inhibitorom trebalo bi započeti unutar 24 sata u svih bolesnika sa STEMI sa zahvaćanjem prednje stijenke, sa zatajivanjem srca ili EF <40% ukoliko nije kontraindicirano (19,20). Dozu je potrebno individualizirati, a ovdje su navedeni neki od njih:

- lizinopril započeti s 2,5-5 mg/dan; titrirati do 10 mg/dan ili više ukoliko se tolerira;
- kaptopril započeti s 6,25-12,5 mg 3 puta dnevno; titrirati do 25-50 mg tri puta na dnevno ili više ukoliko se tolerira;
- ramipril započeti s 2,5-5 dva puta dnevno titrirati do 5 mg dva puta dnevno ili više ukoliko se tolerira;
- trandolapril probati s dozom od 0,5 mg; titrati do 4 mg dnevno ukoliko se tolerira.

11.2. Antagonisti angiotenzinskih receptora

Razlika između ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora (ARB – engl. *angiotensin receptor blockers*) je u receptorima na koje djeluju i njihovom učinku na kinine. ARB djeluju samo na AT1, dok ACE i na AT1 i AT2. Enzim ACE djeluje kao kininaza i njegovim blokiranjem nakupljaju se kinini, prije svega bradikinin, što je odgovorno za nuspojavu ACE inhibitora – kašalj i angioedem. Uz to ARB blokiraju i angiotenzin II koji nastaje neovisno o ACE, a između ostaloga stvaraju ga kimaze u miokardu.

Blokatori angiotenzinskih receptore se preporučuju kao alternativa ACE inhibitorima u bolesnika sa zatajivanjem srca ili disfunkcijom LV, osobito onima koji ne mogu tolerirati ACE inhibitore (19). Lijek koji se preporučuje je valsartan u dozi od 20 mg dva puta dnevno s mogućom titracijom do 160 mg dva puta dnevno ukoliko se može tolerirati. Potreban je oprez pri hipotenziji, zatajivanju bubrega i hiperkalemiji (20).

Studija OPTIMAAL pokazala je da primjena losartana (50 mg) jednako učinkovita kao primjena kaptoprila (50 mg) (188). Primjena kaptoprila bila je povezana s gotovo

značajnim trendom prema smanjenju smrtnosti u odnosu na losartan (16,4% prema 18,2%, RR 0,88; 95% CI, 0,78-1,01).

U VALLIANT studiji na 14.808 bolesnika s AIM (2/3 sa STEMI komplicirani sa zatajivanjem srca, disfunkcijom LV ili oboje) je pokazano da valsartan (160 mg dva puta dnevno) ima podjednaku učinkovit kao kaptopril u punoj dozi (50 mg tri puta dnevno). Njihova kombinacija (valsartan 80 mg dva puta dnevno i kaptopril 50 mg tri puta dnevno) dovela je do više nuspojava, bez utjecaja na preživljenje (189).

11.3. Antagonisti aldosterona

Antagonisti aldosterona su diuretici koji antagoniziraju djelovanje aldosterona na mineralokortikoidne receptore na bubregu i česti su kao adjunktivna terapija u liječenju zatajivanja srca. Blokiranje mineralokortikoidnih receptora u sabirnim kanalićima dovodi do smanjene resorpcije natrija, povećane resorpcije kalija i povećane diureze.

Studija EPHESUS randomizirala je 6.642 bolesnika 3-14 dana nakon STEMI, koji su imali disfunkciju LV (EF <40%), zatajivanje srca ili DM2. Jedna skupina primala je eplerenon (selektivni blokator aldosterona), a druga placebo. Nakon 16 mjeseci, pokazano je relativno smanjenje ukupnog mortaliteta za 15%. U skupini s eplerenonom bilo je češće teških hiperkalemija (190). Primjena eplerenona unutar 7 dana nakon AIM povezana je sa smanjenjem ukupne smrtnosti, dok isto nije pokazano ako se eplerenon počeo koristiti nakon 7 dana (191).

Sadašnje smjernice preporučuju primjenu blokatora aldosterona za bolesnike koji su preživjeli STEMI i nemaju kontraindikacija, koji već primaju ACE inhibitor i β-blokator i koji imaju EF <40% i imaju simptomatsko zatajivanje srca ili DM2. Koncentracija kreatitina mora biti <221 μmol/L u muškaraca i <177 μmol/L u žena, a kalij <5 mmol/L. Također je potrebno redovito pratiti razine kalija (19).

12. OMEGA-3 MASNE KISELINE

Omega-3 masne kiseline (ω-3) su esencijalne, polinezasićene masne kiseline s višestrukim dvostrukim vezama od kojih je prva od njih na trećem C atomu brojeno od zadnje (omega) metilne skupine. Glavni tipovi ω-3 masnih kiselina su α-linolenska kiselina (ALA), eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). ALA se dobiva iz biljnih ulja, a EPA i DHA iz ribljih ulja, te alga i fitoplanktona. Konzumacija ribe 1-2 puta tjedno, osobito vrsta koje su bogate EPA i DHA (losos, haringe, skuša), a općenito i mediteranska prehrana povezane su sa smanjenim rizikom za morbiditet i mortalitet od KVB (192).

EPA i DHA imaju nekoliko predloženih mehanizama koji bi mogli imati potencijalno koristan učinak na smanjenje incidencije KVB, a moguće i liječenje AIM.

Suprimiraju sintezu interleukina 2 i djeluju općenito protuupalno različitim mehanizmima. Snižavaju razinu triglicerida u plazmi i koriste se za liječenje hipertrigliceridemije, osobito teške hipertrigliceridemije u bolesnika koji su refraktorni na konvencionalnu terapiju. Snižavaju sintezu VLDL (engl. *very low-density lipoprotein*), a pokazano je da mogu povisiti LDL (193). Zamjenjuju arahidonsku kiselinu eikozanoidima u membranama stanica. Eikozanoidi proizvedeni od EPA se metaboliziraju u tromboksan A_3, a ne u tromboksan A_2 kao arahidonska kiselina (194), a manje su vazokonstriktivni i smanjuju agregaciju trombocita (195). Moguće je i da potiču lučenje NO iz endotelnih stanica i da smanjuju frekvenciju srca inhibirajući na miocitima voltažne kanale ovisne o natriju produžujući tako refraktorno razdoblje (196).

Istraživanja koja postoje su dijelom kontradiktorna u vidu korisnih učinka ω-3 masnih kiselina. Ranije studije nisu pokazale korist dodavanja ω-3 masnih kiselina standarndoj terapiji liječenja AIM (197). Ovdje su prikazane neke od novijih kliničkih studija.

U OMEGA, randomiziranoj, placebom kontroliranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je istraživala učinak ω-3 masnih kiselina na 3.851 bolesnika 3–14 dana nakon AIM. Jedna skupina bolesnika dobivala je ω-3 masne kiseline uz standardnu terapiju, a druga samo standardnu terapiju. Nije pokazano značajno smanjenje incidencije nagle srčane smrti (1,5% uz dodatak ω-3 masnih kiselina prema 1,5%; P=0,84), ukupnog mortaliteta (4,6% prema 3,7%; P=0,18) ili revaskularizacije (27,6% prema 29,1%; P=0,34) (198).

U OMEGA-REMODEL randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji 358 bolesnika s AIM razvrstano je u skupine u kojoj je jedna skupina 6 mjeseci primala ω-3 masne kiseline (iz ribljeg ulja) u dozi od 4 g/dan, a druga placebo. Promjene srčane strukture su praćene MR na početku i na kraju studije. Primarni ishod bila je promjena u indeksu sistoličkog volumena LV. U odnosnu na placebo, u skupini koja je primala ω-3 masne kiseline pokazano je smanjenje indeksa sistoličkog volumena LV (-5,8%; P=0,017) i smanjenje fibroze miokarda nepovezane s infarktom (-5,6%; P=0,026).
Nije bilo nuspojava povezanih s visokim dozama ω-3 masnim kiselinama (199).

U sljedećoj studiji istraživana je primjena EPA na 165 bolesnika u periproceduralnim IM (tip IVa) nakon elektivne PCI. Uz standardnu terapiju, jedna skupina primala je EPA 1800 mg/dan uz statine, a druga samo statin. Pokazano je kako je indeks mikrocirkulacijskog otpora (IMR – engl. *index microcirculatory resistance*) bio značajno niži u skupini koja je uz statine primala EPA (19,8 prema 27,8; P=0,003). To pokazuje da bi primjena EPA mogla smanjiti mikrovaskularnu disfunkciju nakon PCI (200).

Još jedna studija pokazala je kako primjena EPA nakon PCI može smanjiti akutni upalni odgovor i ventrikularne aritmije u bolesnika s AIM. 115 bolesnika randomizirano je u dvije skupine u kojoj je jedna primala EPA u dozi od 1800 mg/dan, a druga placebo. Terapija je započeta unutar 24 sata nakon PCI. U skupini koje je primala EPA pokaznao je smanjenje primarnog kombiniranog ishoda (reinfarkt, CVI, ventrikularna aritmija i paroksizmalna fibrilacija atrija unutar mjesec dana) (10,5 prema 29,3%; P=0,01), a pokazano je i značajno smanjenje incidencije ventrikularnih aritmija (7,0% prema 20,6%; P=0,03). Regresijska analiza pokazala je da je primjena EPA unutar mjesec dana nakon PCI neovisan faktor povezan sa smanjenjem ventikularnih aritmija (OR 0,29; 95% CI, 0,09 - 0,99; P=0,04) (201).

Ipak, za sada ne postoje velike kliničke studije koje bi nedvojbeno pokazale korist, pa smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2012. godine ne preporučaju rutinsku primjenu ω-3 masnih kiselina za indikaciju STEMI (6).

13. AKTUALNA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA FARMAKOTERAPIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

AIM kao vrlo važan klinički entitet je i dalje u fokusu znanstvene zajednice kako bi se unaprijedilo liječenje bolesnika i prognoza ove bolesti. Više je studija u tijeku koje istražuju nove mogućnosti farmakološkog liječenja AIM koristeći drugačiji farmakodinamički pristup i koncept u liječenju AIM. U nastavku, prikazuju se ukratko neke od takvih studija koje se u ovom trenutku provode u svijetu.

1. **Effect of Vitamin D on Ventricular Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction (VITDAMI)** (202)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT02548364, faza 3

Intervencijska, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 144
Početak studije: listopad 2015.
Procjena vremena završetka studije: prosinac 2017.

Eksperimentalna skupina: Kalcifediol, jedna kapsula od 15.690 IU svaka dva tjedna
Placebo skupina: placebo, jedna kapsula svaka dva tjedna

Mnoge opservacijske studije su pokazale da je deficijencija vitamina D povezana s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Također je pokazana smanjena koncentracija vitamina D u bolesnika s AIM (203,204). Deficijencija vitamina D dovodi do promjena u metabolizmu kostiju i promjena u koncentraciji FGF-23 (engl. *fibroblast growt factor-23*), paratiroidnog hormona (PTH) i fosfata (P). Povećana koncentracija FGF-23 i PTH i smanjena koncentracija vitamina D povezana je s endotelnom i akutnom ventrikularnom disfunkcijom, remodeliranjem i hipertrofijom LV, upalom, trombozom i aritmijama (205).

Studija želi istražiti učinak kalcifediola (kalcidiol, 25-hidroksikolekalciferol, vitamin D) na remodeliranje LV. Osim toga, pratit će se i učinak kalcifediola na metabolizam

minerala, koncentraciju nekoliko prognostičkih biomarkera i endotelnu funkciju nakon infarkta prednje stijenke miokarda.

Primarni ishod (remodeliranje LV) pratit će se preko magnetske rezonancije (MRI – engl. *magnetic resonance imaging*) pomoću parametara: veličina infarkta, spašeni miokard, EF, telesistolički i teledijastolički volumen LV.

Sekundarni ishodi koji će se pratiti pomoću parametara: promjer i debljina ventrikula, kontraktilnost, EF (ehokardiografijom); promjene u parametrima minerala: kalcidiol FGF-23, fosfat, (PTH); promjene u prognostičkim biomarkerima NT-proBNP, hsCRP; promjene u lipidogramu: TC (ukupni kolesterol), LDL, HDL, TG i ne-HDL kolesterol.

2. **ASSessing the Effect of Anti-IL-6 Treatment in Myocardial Infarction: The ASSAIL-MI Trial (ASSAIL-MI)** (206)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT03004703, faza 2

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 200
Početak studije: prosinac 2016.
Procjena vremena završetka studije: prosinac 2019.

Eksperimentalna skupina: tocilizumab, 20 mg/ml; 14 ml (280 mg) otopljeno u 100 ml 0,9% otopine NaCl i.v., jedna doza
Placebo skupina: placebo (0,9% otopina NaCl), jedna doza

Interleukin 6 (IL-6) proupalni je citokin, protuupalni miokin i važan reaktant akutne faze. Citokini su proteini male molekularne mase koji imaju ulogu u staničnom signaliziranju, a miokini su citokini koje luče mišićne stanice u odgovoru na kontrakciju. IL-6 je važan medijator destabilizacije i rupture plaka u AKS. Ima ulogu i u nastanku ishemijsko-reperfuzijske ozljede nakon revaskularizacije. U AIM naglo se povećavaju razine IL-6 u plazmi kao odgovor na ishemiju i upalu. Inhibicija IL-6 mogla bi biti povezana sa smanjenjem veličine infarkta preko protuupalnih mehanizama. Tocilizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-6 receptora (IL-6R).
Ranija dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija na 117 bolesnika sa NSTEMI pokazala je da je i.v. doza antagonista IL-6 (tocilizumab) smanjila aktivnost upale za

više od 50% u danima nakon intervencije. Smanjene su razine TnT-a što pokazuje manje oštećenje miokarda u skupini koja je primila tocilizumab (207).
Inhibicija IL-6 smanjuje upalu miokarda i na taj način smanjuje veličinu infarkta, ali teoretski, inhibicija bi mogla smanjiti i proces cijeljenja. Ova studija želi pokazati da li postoji sličan koristan učinak jedne doze tocilizumaba na bolesnicima sa STEMI. Sekundarno, želi se procijeniti učinak te terapije na: konačnu veličinu infarkta, veličinu i funkciju LV, upalu, remodeliranje ekstracelularnog matriksa, lipidogram, aktivaciju trombocita, parametre tromboze. Studija će pokazati i da li je terapija tocilizumabom podnošljiva i sigurna.

Primarni ishod: razlika među skupinama u indeksu spašavanja miokarda (engl. *myocardial salvage index*), mjeren preko kardiovaskularne magnetske rezonancije (CMR) s područjem kasnog nakupljanja gadolinija (LGE – engl. *late gadolinium enhancement*)
Sekundarni ishod: razlika u površini ispod krivulje za TnT, CK-MB, CRP mjereno tijekom hospitalizacije; procjena mikrovaskularne opstrukcije mjereno CMR-om nakon 3 – 7 dana; mjerenje veličine infarkta i LV CMR-om

3. **Short-Term Application of Tocilizumab Following Myocardial Infarction (STAT-MI)** (208)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT02419937, faza 3

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 125
Početak studije: svibanj 2015.
Procjena vremena završetka studije: lipanj 2017.

Eksperimentalna skupina: tocilizumab u jednoj dozi od 162 mg s.c.
Placebo skupina: placebo, 0,9% otopina NaCl s.c.

Studija se provodi na bolesnicima koji se prezentiraju s AIM koji su randomizirani u dvije skupine u kojima je jednoj skupini dan tocilizumab 162 mg s.c., a drugoj placebo.

Primarni ishod: incidencija nepoželjnih kardiovaskularnih događaja 30. dana (+/- 5 dana) nakon AIM između dvije skupine

Sekundarni ishodi: dužina hospitalizacije, ponovna hospitalizacija unutar 30 dana, razine CRP-a 0, 24 i 48 sati i 30 dana nakon terapije

4. **Does Cyclosporine ImpRove Clinical oUtcome in ST Elevation Myocardial Infarction Patients at 3 Years of Follow-up. CIRCUS II Study (CIRCUS II)** (209)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT02934217, faza 3

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 868
Početak studije: ožujak 2014..
Procjena vremena završetka studije: ožujak 2019.

Eksperimentalna skupina: ciklosporin, 2,5 mg/kg i.v., jedna doza, ehokardiografija
Placebo skupina: placebo i.v., jedna doza, ehokardiografija

Reperfuzijska ozljeda karakterizirana je oštećenjem mitohondrija, slabom izmjenom kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu i mitohondrijima, oksidativnim stresom što dovodi do smrti miocita. Molekularni mehanizam disfunkcije mitohondrija je odgoda u otvaranju mitohondrijske permeabilizacijsko-tranzicijske pore (mPTP - engl *mitochondrial permeability transition pore*) (210). mPTP je protein koji se nalazi u unutrašnjoj membrani mitohondrija, a otvaraju ga stresori kao glutamat, okidativni stres i hipoksija. Otvaranje mPTP-a dalje smanjuje transmembranski potencijal mitohondrija što onemogućuje sintezu ATP-a, izlazak kalcija dovodi do apoptoze, dok izlazak radikala kisika (ROS – engl. *rective oxygen species*) dovodi do nekroze miocita. mPTP tijekom ishemije ostaje zatvoren, ali se otvara nakon što se uspostavi protok u tkivu. Ciklosporin A je inhibitor otvaranja mPTP-a i na taj način može smanjiti reperfuzijsku ozljedu u AIM (210).

Ova studija je nastavak prijašnje CIRCUS studije u kojoj je pokazano da primjena ciklosporina A u odnosu na placebo nesposredno prije PCI, može značajno smanjiti veličinu infarkta u bolesnika sa STEMI. Kombinirani ishodi godinu dana nakon AIM bili su smrtni ishod, hospitalizacija zbog zatajivanja srca, remodeliranje LV. Nije pokazana značajna razlika između dvije skupine (211). Remodeliranje srca može se nastaviti i

godinama nakon AIM i uzrokovati zatajivanje srca. Ova studija (CIRCUS II) želi istražiti trogodišnji ishod bolesnika koji su bili uključeni u studiju CIRCUS.

Primarni ishodi: ukupno preživljenje, rehospitalizacija zbog zatajivanja srca, reinfarkt, UA, CVI

Sekundarni ishodi: ukupni mortalitet, kardiovaskularna smrt, zatajivanje srca, IM, UA

5. **Rituximab in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction Study (RITA-MI)** (212)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT03072199, faza 2

Intervencijska studija, jedna skupina ispitanika
Broj ispitanika (procjena): 24
Početak studije: svibanj 2017.
Procjena vremena završetka studije: svibanj 2018.

Eksperimentalna skupina (jedina skupina): rituksimab i.v. unutar 48 sati nakon AIM

Studija želi razviti novi terapijski koncept u liječenju AIM primjenom rituksimaba unutar 48 sati.

Rituksimab je humano monoklonsko protutijelo koje je usmjereno na CD 20 (engl. *cluster of differentiation* 20) koji je izražen na limfocitima B, a odobren je za upotrebu u liječenju malignih hematoloških bolesti i autoimunih bolesti. Korisni učinak lijeka želi se ispitati i na bolesnicima pod velikim rizikom neželjenih kardiovaskularnih događaja. Rituksimab bi, uz primjenu standarnog liječenja AIM, mogao pozitivno djelovati na proces cijeljenja tkiva i smanjiti upalnu reakciju povezanu s nekrozom srčanog tkiva.

Svrha studije je istražiti optimalnu dozu (najmanja doza s najvećom biološkom efikasnošću i sigurnosnim profilom) rituksimaba u odnosu na depleciju limfocita B. Tijekom 6 dana nakon primjene analizom periferne krvi pratit će se molekularni biljezi srčane funkcije.

Primarni ishodi: sigurnosni profil tijekom 6 dana, nakon toga 14. dana i nakon 6 mjeseci pratit će se nuspojave i teške nuspojave, klinički značajne promjene u biokemijskim i hematološkim nalazima, te klinički značajne promjene u EKG-u

Sekundarni ishodi: praćenje B limfocita u gore navedenim intervalima; praćenje IL-6, CRP-a, BNP-a i troponina u 0. i 2. danu i nakon 6 mjeseci

6. **Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction (EMMY)** (213)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT03087773, faza 3

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 476
Početak studije: svibanj 2017.
Procjena vremena završetka studije: travanj 2020.

Eksperimentalna skupina: empagliflozin 10 mg *per os*, jedna tableta dnevno, 26 tjedana
Placebo skupina: placebo *per os*, jedna tableta dnevno, 26 tjedana

Šećerna bolest tip 2 (DM2 – lat. *diabetes mellitus* 2) povezana je s dva do tri puta većim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti i infarkta. Glukozni prijenosnik ovisan o natriju 2 (SGLT-2 – engl. *sodium-dependent glucose cotransporter* 2) je izražen pretežno na stanicama bubrega i tankog crijeva. U proksimalnom tubulu, SGLT-2 je odgovoran za resporpciju oko 90% filtrirane glukoze. Inhibicijom SGLT-2 povećava se bubrežno izlučivanje glukoze, a time se smanjuje razina glukoze u krvi.

Prijašnja studija EMPA-REG-OUTCOME je uspoređivala učinak empagliflozina u odnosu na placebo na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u bolesnika s DM2 koji su primali standardnu terapiju. Pokazano je smanjenje incidencije primarnog kombiniranog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni IM, nefatalni CVI) u skupini koja je primala empagliflozin. Također je pokazano smanjenje relativnog rizika za kardiovaskularnu smrt za 38%, a za hospitalizaciju radi zatajivanja srca 35% (214).

Nisu poznati mehanizmi koji dovode do korisnih učinaka empagliflozina u smanjenju kardiovaskularnoga rizika. Pretpostavlja se da njegov diuretički učinak ima pozitivan utjecaj na hemodinamiku, a vjerojatno je i kardioprotektivno djelovanje glukagona (čije razine rastu primjenom SGLT-2 inhibitora) i ketonskih tijela.

Svrha je studije istražiti da li primjena empagliflozina unutar 72 sata nakon AIM ima utjecaj na smanjenje incidencije zatajivanje srca u bolesnika s ili bez DM2.

Primarni ishodi: promjene u razini NT-proBNP između svije skupine

Sekundarni ishodi: promjene u EF, promjene u razini NT-proBNP i β-hidroskimaslačne kiseline, broj hospitalizacija zbog zatajivanja srca

7. **Concomitant Milrinone and Esmolol Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction (COMET-AMI)** (215)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT02098629, faza 2

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 60
Početak studije: svibanj 2015.
Procjena vremena završetka studije: prosinac 2017.

Eksperimentalna skupina: 5 minuta prije postavljanja stenta bolesnici će primiti milrinon + esmolol u kontinuiranoj infuziji tijekom 10 minuta. Milrinon i esmolol (svaki po 10 ml) će biti u dvije odvojene šprice povezane s centralnim venskim kateterom
Placebo skupina: 5 minuta prije postavljanja stenta bolesnici će primiti placebo (fiziološka otopina) kontinuiranoj infuziji tijekom 10 minuta. Placebo će biti u dvije odvojene šprice (svaka po 10 ml) povezane s centralnim venskim kateterom

Reperfuzijska ozljeda je ozljeda tkiva koja nastaje kada se ponovno uspostavi protok krvi u tkivo koje bilo u ishemiji ili anoksiji. Ozljeda nastaje oksidativnim stresom koji uzrokuje upalu i oksidativno oštećenje i može u bolesnika smanjiti koristan učinak ponovnog uspostavljanja protoka zahvaćene krvne žile. Ona pridonosi i kasnijem zatajivanju srca. Do sada je na životinjskom modelu pokazano da kombinacija milrinona (inhibitor fosfodiesteraze 3) i esmolola (selektivni β-blokator kratkoga djelovanja) prije reperfuzije može smanjiti oštećenje miokarda. Svrha je studije pokazati može li primjena milrinona i esmolola smanjiti reperfuzijsku ozljedu u bolesnika s AIM podvrgnutih PCI.

Primarni ishod: smanjenje veličine infarkta mjereno CK-MB i TnI

8. **Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction** (216)

Šifra studije s clinicaltrials.gov - NCT02938949, faza 4

Intervencijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija
Broj ispitanika (procjena): 20
Početak studije: siječanj 2017.
Procjena vremena završetka studije: ožujak 2018.

Eksperimentalna skupina: alirokumab 150 mg s.c., jedna doza tijekom prvog dana nakon dijagnoze NSTEMI

Placebo skupina: placebo, fiziološka otopina s.c., jedna doza tijekom prvog dana nakon dijagnoze NSTEMI

Proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9 (PCSK9 – engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin* 9) je važan protein u homeostazi lipoproteina. Veže se na receptor LDL-a (LDLR) i sprječava njegovu recirkulaciju i povratak na površinu što smanjuje odstranjivanje LDL-a iz cirkulacije. Alirokumab, humano monoklonsko protutijelo, je inhibitor PCSK9 i koristi se kao druga linija terapije snižavanja LDL kolesterola u visokorizičnih bolesnika koji nemaju dobar odgovor na terapiju statinima.

Ovo istraživanje želi istražiti učinak rane primjene alirokumaba kao dodatka intenzivnoj terapiji statinima u bolesnika koji su već ranije liječeni velikom dozom statina s lošim odgovorom, a prezentiraju se s NSTEMI. Jedna skupina primat će alirokumab, a druga placebo. Pratit će se vrijednosti LDL-a, PCSK9 i upalnih parametara. Sigurnost i tolerancija kontrolirat će se kompletnom krvnom slikom i diferencijalnom krvnom slikom.

Primarni ishod: postotak promjene LDL-a od bazalnih vrijednosti mjereno do 14. dana
Sekundarni ishod: postotak promjene upalnih parametara (hsCRP) od bazalnih vrijednosti mjereno do 3. i 14. dana.

14. ZAHVALE

Zahvaljujem dr. sc. Juri Samardžiću na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, strpljenju i vremenu koje je izdvojio za izradu ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na velikoj podršci, ljubavi i razumijevanju koju su mi pružali tijekom studija.

Hvala Dori za vjeru u mene i za ljubav koju mi daruje.

15. LITERATURA

1. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izdanje, Zagreb: *Naklada ljevak*; 2008. str. 573–606.
2. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: Outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1659–63.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD i sur. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2012;60(16):1581–98. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001
4. Roffi M, Valgimigli M, Bax JJ, Borger MA, Gencer B, Germany UL i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;(32):2999–3054.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 1992 30;326(5):310–8. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199201303260506
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
7. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 24;20(4):457–64. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(67)90023-9
8. World Health Organisation. [Internet] The top 10 causes of death. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/ [20.5.2017.]
9. European Heart network. [Internet] European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Dostupno na : http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html [21.5.2017.]
10. Stevanović R, Capak K, Benjak T. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2015. godinu. [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2016; Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf [28.5.2017.]
11. Ivanuša, M., Kralj, V., Heim, I., Ivanuša Z. Kako je obuzdana smrtnost od akutnog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj. [Internet] Rad Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Bjelovar 2015 (9), 31-45.; Dostupno na:

http://hrcak.srce.hr/163192 [28.5.2017.]
12. Kralj, V, Sekulić K Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Hrvatskoj. [Internet] Hrvarski zavod za javno zdravstvo. 2013; Dostupno na: https://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf [28.5.2017.]
13. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2011;124(1):40–7.
14. Rogers KC, Denus S, Finks SW, Spinler SA. Acute coronary syndromes. U: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10 izdanje, New York: *McGraw-Hill Companies;* 2017.
15. Šime Mihatov. Akutni koronarni sindorm. U: Vrhovac, B, Jakšić, B, Reiner, Ž, Vucelić B, ur.. Interna medicina. 4. Zagreb: *Naklada ljevak*; str. 582–7.
16. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, i sur. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1980 16;303(16):897–902. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198010163031601
17. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, i sur Coronary Arteriographic Findings Soon after Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1986 Aug 14;315(7):417–23. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198608143150703
18. Welch TD, Yang EH, Reeder GS, Gersh BJ. Modern Management of Acute Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2012;37(7):237–310. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2012.03.002
19. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Hear J*. 2012;33. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215
20. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):78–140.

21. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, i sur. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000 Aug 16;284(7):835–42. Doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.7.835
22. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, i sur. Trends in Incidence, Management, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jan 13;3(1). doi: http://jaha.ahajournals.org/content/3/1/e000590.abstract
23. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, i sur. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011 5;124(23):. doi: http://circ.ahajournals.org/content/124/23/e574.abstract
24. Morrow BMS i Mega JL. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features. U: Mann DL, MD, Zipes DP, Libby P i Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015. str. 1095-1155.
25. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA*. 2005 23;293(8):979–86. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.8.979
26. Huynh T, Perron S,Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu J V, i sur. Comparison of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Fibrinolytic Therapy in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009 22;119(24):3101 LP-3109. Doi: http://circ.ahajournals.org/content/119/24/3101.abstract
27. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, i sur. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2002 28;346(13):957–66. Doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013404
28. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, i sur. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. Vol. 130, *Circulation*. 2014 344-426.

29. Babić Z, Pavlov M. Akutni koronarni sindrom u Republici Hrvatskoj Acute Coronary Syndrome in Croatia. 2016;11(8):307–13.
30. Group FTT (FTT) C. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;3;343(8893):311–22. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91161-4
31. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, Bushnell AC, Chandra-Strobos N. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2003;16;139(12):979–86. doi: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00007
32. Garadah T, Ghaisas NK, Mehana N, Foley B, Crean P, Walsh M. Impact of intravenous nitroglycerin on pulsed Doppler indexes of left ventricular filling in acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;136(5):812–7.
33. Zhou R-H, Frishman WH. The Antiplatelet Effects of Nitrates: Is it of Clinical Significance in Patients With Cardiovascular Disease? *Cardiol Rev*. 2010;18(4).
34. Guy S Reeder. Nitrates in the management of acute coronary syndrome. [Internet] 2017. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/nitrates-in-the-management-of-acute-coronary-syndrome?source=see_link [5.5.2017.]
35. Miocardico. GI per lo S della S nell'Infarto. GISSI-3: effects of lisiriopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343(8906):1115–22.
36. Miocardico N. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks atter acute myocardial infarction: The GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):337–44.
37. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Holmberg S, i sur. A Double-Blind Trial of Metoprolol in Acute Myocardial Infarction*. N Engl J Med*. 1983;308(11):614–8.
38. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(2):201 LP-206.

39. Mak IT, Weglicki WB. Protection by beta-blocking agents against free radical-mediated sarcolemmal lipid peroxidation. *Circ Res*. 1988;63(1):262 LP-266.
40. Early intravenous then oral metoprolol in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622–32.
41. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, i sur. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915–21.
42. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β-blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR. *Am Heart J*. 2011;161(5):864–70.
43. Barron H V, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol*. 2000;85(3):294–8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00735-3
44. Yang JH, Hahn J-Y, Song Y Bin, Choi S-H, Choi J-H, Lee SH, i sur. Association of Beta-Blocker Therapy at Discharge With Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. [Internet] 2014;7(6):592–601. Dostupno na: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879814006542 [5.5.2017.]
45. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, i sur. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. [Internet] 2004;43(10):1773–9. Dostupno na: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704004668 [4.5.2017.]
46. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, i sur. Impact of Beta Blockade Therapy on Long-Term Mortality After ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Am J Cardiol*. 2013 May 8;111(4):457–64. doi:

http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.026

47. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, i sur. Long-Term Benefit of Early Pre-Reperfusion Metoprolol Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results From the METOCARD-CNIC Trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2356–62.
48. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, i sur. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. J *Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2705–15.
49. Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tcheng JE, i sur. Impact of intravenous Beta-Blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1780–7.
50. Rosenson RS, Reeder GS. Acute myocardial infarction: Role of beta blocker therapy. [Internet] 2017. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/acute-myocardial-infarction-role-of-beta-blocker-therapy?source=see_link [3.5.2017.]
51. Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Dores H, Figueira J, Mendes M. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2544–50.
52. Bugiardini R, Cenko E, Ricci B, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S, i sur. Comparison of Early Versus Delayed Oral β Blockers in Acute Coronary Syndromes and Effect on Outcomes. *Am J Cardiol*. 2016;117(5):760–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.059
53. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second danish verapamil infarction trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1295–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(91)90944-G
54. Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, i sur. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation*. 1984;69(4):740 LP-747. doi:

http://circ.ahajournals.org/content/69/4/740.abstract
55. European Study of Prevention of Infarct with Moisidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet*. 1994;344(8915):91–7.
56. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, i sur. Nicorandil Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2009;73(5):925–31.
57. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S i sur.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non–st-elevation acute coronary syndromes: The merlin-timi 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775–83. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.16.1775
58. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1537–46. Doi: http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1999.2439
59. Steg PG, Lopez-de-Sà E, Schiele F, Hamon M, Meinertz T, Goicolea J, i sur. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(3):270–9.
60. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938–49.
61. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657 LP-671. doi: http://circ.ahajournals.org/content/92/3/657.abstract
62. Marmur JD, Thiruvikraman S V, Fyfe BS, Guha A, Sharma SK, Ambrose JA, i sur. Identification of Active Tissue Factor in Human Coronary Atheroma. *Circulation*. 1996;94(6):1226 LP-1232. doi: http://circ.ahajournals.org/content/94/6/1226.abstract
63. Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs*. 2012;72(16):2087–116.
64. Steinhubl SR1, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol

EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411–20.

65. Lewis BS, Mehta SR, Fox KAA, Halon DA, Zhao F, Peters RJG, i sur. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: Further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J*. 2005;150(6):1177–84.
66. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, i sur. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–33.
67. Miner J, Hoffhines A. The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects. *Texas Hear Inst J*. 2007;34(2):179–86.
68. Angiolillo DJ, Giugliano GR, Simon DI. Pharmacologic Therapy for Acute Coronary Syndromes. U: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart, 13. izdanje, New York: *McGraw-Hill Companies*; 2011. str. 1386-1429.
69. Sweeny JM, Gorog D a, Fuster V. Antiplatelet drug "resistance". Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:273–82.
70. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and Other Platelet-Active Drugs: The Relationship Between Dose, Effectiveness, and Side Effects. *Chest*. 1992;102(4, Supplement):327S–336S.
71. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, i sur. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2922–32.
72. Grootveld M, Halliwell B. 2,3-Dihydroxybenzoic acid is a product of human aspirin metabolism. *Biochem Pharmacol*. 1988;37(2):271–80.
73. Collaboration AT, Trialists A, Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.
74. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*.

1988;332(8607):349–60.

75. Pablo Avanzas, Cesar Morís PC. Antiplatelet Therapy. New Potent P2Y 12 Inhibitors. U: Avanzas P, Clemmensen P. Pharmacological Treatment of Acute Coronary Syndromes. London: *Springer*; 2014. p. 31–57.
76. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, i sur. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–43. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4
77. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2, Supplement):e89S–e119S.
78. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377 LP-385.
79. Pettersen A-ÅR, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2012;1(3):e000703.
80. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, i sur. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014 Jan 21;35(4):209–15.
81. Storey RF, Newby LJ, Heptinstall S. Effects of P2Y 1 and P2Y 12 receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. *Platelets*. 2001 Jan;12(7):443–7.
82. Turner NA, Moake JL, McIntire L V. Blockade of adenosine diphosphate receptors P2Y(12) and P2Y(1) is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow. *Blood*. 2001;98(12):3340 LP-3345.
83. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, i sur. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084–9.

doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199604253341702

84. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, i sur. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665–71. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199812033392303
85. Urban P, Macaya C, Rupprecht H-J, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, i sur. Randomized Evaluation of Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Coronary Stent Implantation in High-Risk Patients. *Circulation*. 1998;98(20):2126 LP-2132. doi: http://circ.ahajournals.org/content/98/20/2126.abstract
86. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, i sur. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):9–14.
87. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM TE for the EI. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA*. 1999;281:806–10.
88. Elias M, Reichman N FE. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. *Am J Hematol*. 1993;44:289–90.
89. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2009;10(11):1799–817.
90. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010746
91. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, i sur. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179–89.
92. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lance*t. 2005;366(9497):1607–21. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X
93. Helft G, Osende JI, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, i sur. Acute Antithrombotic Effect of a Front-Loaded Regimen of Clopidogrel in Patients With Atherosclerosis on Aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000

Oct 1;20(10):2316 LP-2321.

94. MÜLLER I, SEYFARTH M, RÜDIGER S, WOLF B, POGATSA-MURRAY G, SCHÖMIG A, i sur. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*. 2001;85(1):92 LP-93.
95. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, i sur. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel: Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1505–16.
96. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, i sur. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel. *Circulation*. 2009;119(19):2553 LP-2560.
97. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, i sur. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2007;116(25):2923 LP-2932.
98. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, i sur. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723–31. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4
99. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, i sur. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–15.
100. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, i sur. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. 2012 Aug 25;367(14):1297–309. Doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205512
101. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, i sur. Pretreatment with Prasugrel in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2013 ;369(11):999–1010. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1308075
102. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, i sur. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the

Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2009;120(25):2577 LP-2585.

103. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C,i sur. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N *Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57.
104. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, i sur. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083–93. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160
105. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, i sur. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500857
106. Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(10):1195–201.
107. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, i sur. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2318–29.
108. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, i sur. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330–41.
109. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, i sur. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303–13.
110. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, i sur. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981–92. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61615-3
111. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, i sur. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jan;307(3):265–74.

112. Kristensen SD, Würtz M, Grove EL, De Caterina R, Huber K, Moliterno DJ, i sur. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Haemost*. 2012;107(2):215–24.
113. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW S, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ i sur.. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759–65.
114. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, i sur. Antithrombotic therapy for non–st-segment elevation acute coronary syndromes: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):670S–707S.
115. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, i sur. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–13.
116. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936–42. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02324-2
117. Swahn E, Wallentin L. Low-Molecular-Weight Heparin (Fragmin) During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC). *Am J Cardiol*. 1997;80(5):25E–29E. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00486-4
118. Ana Muñiz-Lozano , Fabiana Rollini FF, Angiolillo DJ. Anticoagulation Therapy. Heparins, Factor II and Factor Xa Inhibitors. U: Avanzas P, Clemmensen P. Pharmacological Treatment of Acute Coronary Syndromes. London: *Springer*; 2014. str. 59–122.
119. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, Gruber A, Tracy RP, Krucoff MW, i sur. Rebound Increase in Thrombin Generation and Activity After Cessation of Intravenous Heparin in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 1995;91(7):1929 LP-1935.
120. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93(1):81–8.

121. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1094 LP-1096.
122. Eisenberg PR, Sobel BE, Jaffe AS. Activation of prothrombin accompanying thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(5):1065–9.
123. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, i sur. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J*. 1992;67(2):122 LP-128. doi: http://heart.bmj.com/content/67/2/122.abstract
124. Jeffrey I. Weitz. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Disease. U: Mann DL, MD, Zipes DP, Libby P i Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje, Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015.. 2015. p. 1809–33.
125. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, i sur. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non–st-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89–96. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.1.89
126. Investigators ST. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–st-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the synergy randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):45–54. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.1.45
127. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001 May 11;358(9282):605–13. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05775-0
128. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AAJ, Arntz HR, i sur. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. *Circulation*. 2003;108(2):135 LP-142.
129. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, i

sur. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1066–71. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm081

130. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, i sur. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 3;344.
131. Jolly SS, Faxon DP, Fox KAA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, i sur. Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors or Thienopyridines: Results From the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):468–76.
132. Group TF-8 T. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: The futura/oasis-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339–49. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1320
133. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, i sur. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J*. 2008;29(3):315–23.
134. Lincoff AM MddC. Anticoagulant therapy in acute ST elevation myocardial infarction. [Internet] 2017. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/anticoagulant-therapy-in-acute-st-elevation-myocardial-infarction?source=search_result&search=anticoagulant therapy ACS&selectedTitle=4~150 [17.5.2017.]
135. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, i sur. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203–16. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062437
136. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, i sur. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369(9565):907–19. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60450-4

137. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, i sur. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1980–9. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109596
138. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, i sur. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. N *Engl J Med*. 2015;373(11):997–1009. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507854
139. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, i sur. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J* Med. 2008;358(21):2218–30. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708191
140. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, i sur. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9957):1849–58. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60924-7
141. Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, i sur. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The bright randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(13):1336–46. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.2323
142. Halvorsen S, Huber K. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2011;105(3):390–5.
143. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A Comparison of Reteplase with Alteplase for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1997;337(16):1118–23.
144. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9272):1905–14.
145. Squire IB, Lawley W, Fletcher S, Holme E, Hillis WS, Hewitt C, i sur. Humoral and cellular immune responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999;20(17):1245–52.
146. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for

Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673–82.
147. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;327(8478):397–402.
148. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: isis-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
149. Weitz JI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Disease. U: Mann DL, MD, Zipes DP, Libby P i Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje, Philadelphia: *Elsevier/Saunders*; 2015. str. 1809–33.
150. The GUSTO Angiographic Investigators. The Effects of Tissue Plasminogen Activator, Streptokinase, or Both on Coronary-Artery Patency, Ventricular Function, and Survival after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1615–22.
151. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771–5.
152. Wilcox RG. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet*. 1995;346(8971):329–36.
153. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, i sur. More Rapid, Complete, and Stable Coronary Thrombolysis With Bolus Administration of Reteplase Compared With Alteplase Infusion in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;91(11):2725 LP-2732.
154. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, i sur. Randomized Comparison of Coronary Thrombolysis Achieved With Double-Bolus Reteplase (Recombinant Plasminogen Activator) and Front-Loaded, Accelerated Alteplase (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;94(5):891 LP-898.
155. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, i sur. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-1 trial. *Am Heart J*. 1999;137(5):786–91.

156. Van de Werf F. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716–22.
157. Abdi A, Basgut B. An Evidence-Based Review of Pain Management in Acute Myocardial Infarction. *J Cardiol Clin Res*. 2016;4.
158. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, i sur. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005;149(6):1043–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.010
159. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, i sur. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245–52. Doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv547
160. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.068
161. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.024
162. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 1;332(7553):1302 LP-1308.
163. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(2):98–110. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2015.07.020
164. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342.
165. Comparison of Fentanyl and Morphine in the Prehospital Treatment of

Ischemic Type Chest Pain. *Prehospital Emerg Care*. 2016;20(1):45–51. doi: http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2015.1056893

166. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, Greif DM, Rao RM, Kumar A, i sur. KLF2 Is a Novel Transcriptional Regulator of Endothelial Proinflammatory Activation. *J Exp Med*. 2004;199(10):1305–15.
167. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Role in the Vessel Wall: Possible Mediators of Cardiovascular Risk? *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(4):203–10
168. Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and pparγand nfκb expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res*. 2002;45(2):147–54.
169. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040583
170. Schwartz GG1, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, i sur.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The miracl study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–8. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.13.1711
171. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention. *Circulation*. 2004 Aug 9;110(6):674 LP-678. Doi: http://circ.ahajournals.org/content/110/6/674.abstract
172. Kim MC, Ahn Y, Jang SY, Cho KH, Hwang SH, Lee MG, i sur. Comparison of Clinical Outcomes of Hydrophilic and Lipophilic Statins in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean J Intern Med*. 2011;26(3):294–303.
173. Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, Kitabayashi H, Yamamoto H, i sur. Assessment of Lipophilic vs. Hydrophilic Statin Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2014;79(1):161–8.
174. Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, Jensen TM, Toft E, Berning J. Comparison of Degrees of Left Ventricular Dilation Within Three Hours and Up to Six Days

After Onset of First Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):449–53. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00393-7

175. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1978;41(7):1127–32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(78)90869-X
176. Marijianowski MMH, Teeling P, Becker AE. Remodeling After Myocardial Infarction in Humans Is Not Associated With Interstitial Fibrosis of Noninfarcted Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):76–82.
177. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*. 1993;75(5):977–84. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90541-W
178. Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K, Yamamoto H, Nakao K, Kaikita K, i sur. Expression of Angiotensin-Converting Enzyme in Remaining Viable Myocytes of Human Ventricles After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;94(7):1513 LP-1518. Doi: http://circ.ahajournals.org/content/94/7/1513.abstract
179. Hafizi S, Wharton J, Morgan K, Allen SP, Chester AH, Catravas JD, i sur. Expression of Functional Angiotensin-Converting Enzyme and AT₁ Receptors in Cultured Human Cardiac Fibroblasts. *Circulation*. 1998;98(23):2553 LP-2559.
180. Oosterga M, Voors AA, de Kam P-J, Schunkert H, Pinto YM, Kingma JH, i sur. Plasma Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Left Ventricular Dilation After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;95(12):2607 LP-2609.
181. Reeder GS. Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: Mechanisms of action. [Internet] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-in-acute-myocardial-infarction-mechanisms-of-action?source=search_result&search=ace inhibitors myocardial infarction&selectedTitle=3~150 [29.5.2017.]
182. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345(8951):669–82
183. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun C-C, Ciampi A, Klein M, Sussex B, i sur. Additive Beneficial Effects of Beta-Blockers to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll*

Cardiol. 1997;29(2):229–36

184. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342(8875):821–8.
185. 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;18(1):41–51.
186. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97(22):2202 LP-2212.
187. Gayet J-L. The OPTIMAAL trial: losartan or captopril after acute myocardial infarction. *Lancet*. 2002;360(9348):1884–5. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11745-4
188. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):477–81. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00898-4
189. Pfeffer MA, McMurray JJ V, Velazquez EJ, Rouleau J-L, 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;349(20):1893–906. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032292
190. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, i sur. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309–21. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030207
191. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, Angioi M, Filippatos G, Vincent J, i sur. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(11):1099–105. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfp136
192. Mozaffarian D, EB R. Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1885–99. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.15.1885
193. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic

acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: *A review. J Clin Lipidol*. 2012 May 30;6(1):5–18. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.10.018

194. Cohen MG, Rossi JS, Garbarino J, Bowling R, Motsinger-Reif AA, Schuler C, i sur. Insights into the inhibition of platelet activation by omega-3 polyunsaturated fatty acids: Beyond aspirin and clopidogrel. *Thromb Res*. 2011;128(4):335–40. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.023
195. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):12–24. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.008
196. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2008;79(3):109–15. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.009
197. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2015–26. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003603
198. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, i sur. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152 LP-2159.
199. Heydari B, Abdullah S, Pottala J V., Shah R, Abbasi S, Mandry D, i sur. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial InfarctionClinical Perspective. *Circulation*. 2016;134(5):1885–99.
200. Kurita A, Takashima H, Ando H, Kumagai S, Waseda K, Gosho M, i sur. Effects of eicosapentaenoic acid on peri-procedural (type IVa) myocardial infarction following elective coronary stenting. *J Cardiol*. 2015 30;66(2):114–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.09.004
201. Doi M, Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, i sur. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):577–82. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.055

202. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT02548364, Effect of Vitamin D on Ventricular Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction (VITDAMI) (VITDAMI); 6. lipnja 2015. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548364
203. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, i sur. Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3927–35. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0784
204. Lee RMP and P. Efficacy of High-Dose Vitamin D Supplementation in the Critically Ill Patients. Vol. 12, *Inflammation & Allergy - Drug Targets* (Discontinued). 2013. str. 273–81.
205. Tuñón J, González-Hernández I, Llanos-Jiménez L, Alonso-Martín J, Escudier-Villa JM, Tarín N, i sur. Design and rationale of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of vitamin D on ventricular remodelling in patients with anterior myocardial infarction: the VITamin D in Acute Myocardial Infarction (VITDAMI) trial. *BMJ*. 2016;6(8):e011287.
206. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT03004703, ASSessing the Effect of Anti-IL-6 Treatment in Myocardial Infarction: The ASSAIL-MI Trial (ASSAIL-MI); 20. prosinca 2016. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004703
207. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, i sur. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2406–13. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171
208. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT02419937, Short-Term Application of Tocilizumab Following Myocardial Infarction (STAT-MI); 10. lipnja 2015. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419937
209. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US).

29. veljače 2000. - Identifier NCT02934217, Does Cyclosporine ImpRove Clinical oUtcome in ST Elevation Myocardial Infarction Patients at 3 Years of Follow-up. CIRCUS II Study (CIRCUS II); 13. listopada 2016. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934217

210. Song K, Wang S, Qi D. Effects of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:287058.
211. Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, i sur. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1021–31. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1505489
212. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT03072199, Rituximab in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction Study (RITA-MI); 24. veljače 2017. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072199
213. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT03087773, Impact of EMpagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction (EMMY); 17. ožujka 2017. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087773
214. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720
215. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT02098629, Concomitant Milrinone and Esmolol Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction (COMET-AMI); 25. ožujka 2014. [25.5.2017.]; Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02098629
216. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29. veljače 2000. - Identifier NCT02938949, Alirocumab in Patients With Acute Myocardial Infarction; 18. listopada 2016. [25.5.2017.]; Dostupno na: http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00287391?order=1

15. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 9. 12. 1987. godine. Završio sam opću gimnaziju „Antun Gustav Matoš“ u Samoboru. Diplomirao sam 2011. godine na Katoličkom bogoslovnom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, filozofsko-teološki smjer, kao najbolji student generacije. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Aktivno sam sudjelovao u nastavi kao demonstrator na Katedri fiziologije i imunologije i na Katedri patofiziologije, te u aktivnostima raznih studentskih sekcija. Tijekom studija studentske prakse sam obavljao na Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje djece u KBC-u Zagreb.

Trenutno sudjelujem u istraživačkom projektu „Genotip-fenotip korelacija u Alportovom sindromu i nefropatiji tankih glomerularnih bazalnih membrana“, KB Dubrava, Zagreb te u izradi znanstvenog rada i Krohem registra na Zavodu za hematologiju, KB Dubrava, Zagreb.

Zajedno s još trojicom kolega dobitnik sam Posebne Rektorove nagrade za „Atlas iz Patologije 1 i 2“ koji je postao službeni priručnik za nastavu iz predmeta Patologija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

kontakt: kgrgat@gmail.com