Inhibitor aktivatora plazminogena 1 u procjeni dugoročnoga ishoda bolesnika s akutnim infarktom srca s elevacijom ST spojnice liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

Pavlov, Marin

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:105:579458

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marin Pavlov

Inhibitor aktivatora plazminogena 1 u procjeni dugoročnoga ishoda bolesnika s akutnim infarktom srca s elevacijom ST spojnice liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marin Pavlov

Inhibitor aktivatora plazminogena 1 u procjeni dugoročnoga ishoda bolesnika s akutnim infarktom srca s elevacijom ST spojnice liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Klinici za unutarnje bolesti.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vesna Degoricija, dr.med.

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezgraničnoj podršci.

Sadržaj

1. Uvod i svrha istraživanja 1

1.1. Ateroskleroza 1

1.1.1. Povijesni razvoj 1

1.1.2. Patogeneza ateroskleroze 2

1.1.2.1. Ozljeda i disfunkcija endotela 3

1.1.2.2. Nakupljanje lipida i emigracija stanica 3

1.1.2.3. Proliferacija glatkih mišićnih stanica i sinteza izvanstaničnog matriksa 5

1.1.2.4. Destabilizacija plaka, vulnerabilni plak 6

1.1.2.5. Tromboza 6

1.1.3. Patomorfološke promjene 8

1.1.3.1. Masne pruge 8

1.1.3.2. Ateromatozni plak 8

1.1.3.3. Akutne promjene plaka 9

1.1.4. Metabolizam kolesterola 10

1.2. Ishemijska bolest srca 11

1.2.1. Angina pektoris 12

1.2.2. Nestabilni (akutni) koronarni sindromi 12

1.2.2.1. Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta 13

1.2.3. Sindrom iznenadne srčane smrti 14

1.2.4. Kronično srčano popuštanje zbog sekundarne ishemijske kardiomiopatije 14

1.3. Infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta – STEMI 15

1.3.1. Definicija 15

1.3.2. Patofiziologija 16

1.3.3. Čimbenici rizika 18

1.3.4. Dijagnostički kriteriji 21

1.3.4.1. Klinička slika 21

1.3.4.2. Elektrokardiografski kriteriji 21

1.3.4.3. Laboratorijska obrada 22

1.3.4.4. Ehokardiografija 22

1.3.4.5. Nalaz koronarne angiografije 22

1.3.4.6. Antiagregacijska terapija 25

1.3.5. Metode reperfuzijskog liječenja 25

1.3.5.1. Perkutana koronarna intervencija 25

1.3.5.2. Fibrinoliza 26

1.3.5.3. Adjuvantna farmakoterapija 26

1.3.6. Kronična terapija 27

1.3.6.1. Statini 27

1.3.6.2. Blokatori beta-adrenergičnih receptora – beta-blokatori 28

1.3.6.3. Blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i angiotenzinskih receptora II 29

1.3.6.4. Ostala terapija 29

1.3.7. Ishodi 29

1.3.7.1. Predskazatelji ishoda ishemijske bolesti srca 30

1.4. Inhibitor aktivatora plazminogena 1 31

1.4.1. Serpini 31

1.4.2. Građa, funkcija i ligandi PAI-1 32

1.4.2.1. Aktivatori plazminogena 33

1.4.2.2. Plazmin 33

1.4.2.3. Funkcija i klinički značaj PAI-1 34

1.4.3. Genetske varijante 35

1.4.4. PAI-1 i bolesnici sa STEMI infarktom liječenim primarnom PCI 35

1.4.5. Analitička metoda 37

1.5. Svrha istraživanja ... 38

2. Hipoteza ... 39

3. Ciljevi istraživanja ... 40

4. Bolesnici i metode ... 41

4.1. Projekt «Metabolički sindrom i akutni infarkt miokarda» ... 41

4.2. Uključni i isključni kriteriji ... 41

4.3. Uzimanje uzoraka ... 43

4.4. Protokol liječenja ... 43

4.5. Obilježja bolesnika ... 44

4.6. Analiza koronarograma ... 45

4.7. Ishodi ... 46

4.8. Analiza aktivnosti PAI-1 ... 47

4.9. Statistička analiza ... 47

5. Rezultati ... 49

5.1. Analiza razdoblja bolničkog liječenja ... 49

5.1.1. Kliničke osobitosti ispitanika ... 49

5.1.2. Karakteristike koronarnog angiograma ... 51

5.1.3. Vrijednosti laboratorijskih analiza ... 53

5.1.4. Ehokardiografija ... 54

5.1.5. Farmakološka terapija tijekom prva 24 sata i u trenutku otpusta ... 54

5.1.6. Trajanje liječenja i bolnička smrtnost ... 55

5.2. Analiza zabilježenih vrijednosti PAI-1 aktivnosti ... 56

5.2.1. Korelacije i analize razlika učestalosti ... 57

5.2.1.1. Korelacije ... 57

5.2.1.2. Analiza razlika učestalosti ... 59

5.2.1.3. Multivarijatna analiza ... 64

5.3. Analiza ishoda ... 67

5.3.1. Razdoblje praćenja ... 67

5.3.2. Smrtnost ... 67

5.3.3. Drugi ishodi ... 67

5.3.4. Analize razlika učestalosti ... 68

5.3.5. *Receiver operating caracteristic curve* analiza ... 74

5.3.6. Kaplan Meierove krivulje preživljenja ... 76

5.3.7. Multivarijatna analiza ... 81

6. Rasprava ... 84

6.1. Kliničke osobitosti ispitanika ... 85

6.2. Aktivnost PAI-1 ... 92

6.3. Ishodi ... 99

6.4. Aktivnost PAI-1 i ishodi ... 101

7. Zaključci ... 105

8. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku ... 107

9. Summary ... 109

10. Literatura ... 110

11. Životopis ... 117

Popis oznaka i pokrata

ABCA1 – engl. ATP-binding cassette transporter

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme)

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

BMI – indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

BMS – metalni stent (engl. bare metal stent)

CADILLAC – engl. The Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

CARE – engl. The Cholesterol and Recurrent Events

CPK – kreatin-fosfokinaza

CRP – C-reaktivni protein

DES – stent koji otpušta lijek (engl. drug eluting stent)

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. European cardiac society)

GRACE - Svjetski registar akutnih koronarnih događaja (engl. Global Registry of Acute Coronary Events)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. high-density lipoprotein)

HPS – engl. Heart Protection Study

IL-1β – interleukin 1β

INF- γ – interferon γ

iv. – intravenski

KBC – Klinički bolnički centar

LIPID – engl. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease

LDH – laktat-dehidrogenaza

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. low-density lipoprotein)

MACE – veliki neželjeni srčani događaj (engl. major adverse cardiac event)

MATRIX – engl. Minimizing adverse haemorrhagic events by transradial access site and systemic implementation of angiox

MMP – metaloproteinaza matriksa (engl. matrix metalloproteinase)

NLR – receptor nalik čvoru (engl. nod-like receptor)

NO – dušikov oksid

NSTEACS – 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)

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. plasminogen activator inhibitor 1)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention)

PLATO – engl. Platelet Inhibition and Patient Outcomes

RIKS-HIA – engl. Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

ROC – engl. Receiver Operating Characteristic

SCD – iznenadna srčana smrt (engl. sudden cardiac death)

STEMI – infarkt miokarda s ST elevacijom (engl. ST elevation myocardial infarction)

TAPAS – engl. The Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study

TGF-β – transformirajući čimbenik rasta β (engl. transforming growth factor β)

TIMI – engl. Thrombolysis in myocardial infarction

TNF-α – faktor nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor α)

TOTAL – engl. Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI Versus PCI Alone in Patients With STEMI

tPA – tkivni plazminogen aktivator

VCAM-1 – vaskularna adhezijska molekula 1 (engl. vascular cell adhesion molecule 1)

vWF – von Willebrandov faktor

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)

WOSCOPS – engl. West of Scotland Coronary Prevention Study

1. Uvod i svrha istraživanja

Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrtnosti u Republici Hrvatskoj. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2015. godinu, 47,4% smrti bilo je uzrokovano kardiovaskularnim pobolom, sa stopom od 611,2 smrti na 100.000 stanovnika (1). Među kardiovaskularnim bolestima prednjači ishemijska bolest srca, koja je u 2015. godini s 21,2% učestalosti bila najčešći uzrok smrti gledano po pojedinačnim dijagnozama. Raščlanjivanje po spolu donosi iste rezultate te je ishemijska bolest srca s 5.190 smrti kod muškaraca i 6.319 kod žena najčešći uzrok smrti u oba spola u 2015. godini u Hrvatskoj. U starijih od 65 godina ona je uzrok smrti u 52,0% umrlih, a u skupini mlađih od 65 godina drugi je najčešći uzrok smrti s 26,7%, odmah nakon novotvorina. Unatoč velikoj varijabilnosti općih karakteristika svjetske populacije, podatci navedeni za Hrvatsku mogu se preslikati na svjetsku razinu. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* - WHO) (2), kardiovaskularne bolesti prvi su uzrok smrtnosti u svijetu s procijenjenih 17,5 milijuna smrti u 2012. godini. Od navedenog broja 7,4 milijuna otpada na smrti od ishemijske bolesti srca te 6,7 milijuna od moždanog udara. Stoga je glavni naglasak u Globalnom izvještaju o nezaraznim bolestima iz 2014. (3) stavljen na smanjenje incidencije smrtnosti od nezaraznih bolesti (25% do 2025, odnosno «Plan 25x25»), s najvećim udjelom u sprječavanju kardiovaskularnih bolesti.

Osnovni uzrok ishemijske bolesti srca je ateroskleroza, kronična, upalna bolest arterija i arteriola s posljedičnim zadebljanjem intime i suženjem djelotvornog lumena žile.

1.1. Ateroskleroza

1.1.1. Povijesni razvoj

Ateroskleroza prati ljudski rod od pamtivijeka. Pregledom egipatskih mumija, kao i posmrtnih ljudskih ostataka iz Sjeverne Amerike i Kine, starih do 3.000 godina, mogu se utvrditi

makroskopski i mikroskopski dokazi ateroskleroze u području aorte, koronarne, cerebralne i periferne cirkulacije (4). Prvi makroskopski opis ateroskleroze može se s najvećom sigurnošću pripisati Leonardu da Vinciju (1452.–1519.). Pregledom arterija starijeg čovjeka prilikom obdukcije da Vinci je zaključio da su zadebljanja uzrokovana «pretjeranim hranjenjem» iz krvi. Vogel je 40-ih godina 19. stoljeća prvi povezao zadebljanja arterija s depozitima kolesterola, dok je Felix Jacob Marchand stvorio termin «ateroskleroza» 1904. godine (5) opisujući ju kao «nakupinu kašaste masne supstancije unutar otvrdnuća arterija» i povezujući navedeno s opstrukcijom u protoku krvi. Kauzalna povezanost kolesterola i ateroskleroze razjašnjena je 1910. godine, istraživanjima Anitschkowa i Chalatowa i to prilikom analize obrasca starenja laboratorijskih životinja ovisno o režimu prehrane. Anitschkow je stvorio rečenicu «nema ateroskleroze bez kolesterola» nakon otkrića da se prehranom zečeva koja sadrži čisti kolesterol mogu izazvati tipične aterosklerotske promjene (6). U to doba nije prepoznata važnost njegovih otkrića te je prošlo više od 50 godina prije nego su saznanja iz studija na životinjama primijenjena u istraživanjima na ljudima.

Ateroskleroza prati čovjeka i kao pojedinca od najranije dobi. Obdukcijom vojnika poginulih u Korejskom (7) i Vijetnamskom ratu (8) utvrđena je prisutnost koronarnih aterosklerotskih lezija u 77% i 44% vojnika, dok je prosječna dob poginulih u obje kohorte bila 22 godine. Obdukcijom fetusa, novorođenčadi i dojenčadi preminulih iznenadnom smrću utvrđene su masne pruge u području aorte (9), odnosno aterosklerotske promjene koronarnih arterija različitog stupnja (10). Jasno je da je ateroskleroza ubikvitaran proces, no još uvijek postoje nesuglasice i kontroverze o njenoj patogenezi.

1.1.2. Patogeneza ateroskleroze

Patogenezu progresije ateroskleroze u stabilnoj fazi bolesti danas najbolje objašnjava teorija *odgovora na ozljedu* (engl. *response to injury*). U toj teoriji ključni i početni događaj je ozljeda

endotela koji postaje propustan za lipidne čestice (partikle) čime počinje kaskada ateroskleroze (11).

1.1.2.1. Ozljeda i disfunkcija endotela

Ozljeda endotela je prvi korak u procesu ateroskleroze. Pojam ne označava nužno smrt ili apoptozu endotelne stanice već se može odnositi na disfunkciju vijabilne endotelne stanice. Različite nokse mogu uzrokovati disfunkciju ili gubitak endotelne stanice: hemodinamske sile, odlaganje imunih kompleksa, trauma tijekom invazivnih zahvata, radijacijska i kemijska oštećenja, infektološki uzroci. Većina poznatih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze uzrokuje oštećenje endotela: hipertenzija djeluje putem hemodinamskih sila pojačavajući vrtložni (turbulentni) protok krvi, iz istog je razloga pojavnost ateroskleroze češća na račvištima i oštrim zavojima arterija, pušenjem se inhalira više od 4.000 supstancija od kojih dio uzrokuje izravnu kemijsku ozljedu endotelnih stanica (12), što također vrijedi i za homocistein u hiperhomocisteinemiji (13).

Normalan sloj endotelnih stanica nije propustan za lipoproteine te se na njegovim stijenkama ne odvija adhezija leukocita. Na disfunkcionalnom endotelu eksprimirani su brojni adhezijski receptori i molekule, od kojih je u dijapedezi leukocita (poglavito monocita i limfocita T) najvažnija vaskularna stanična adhezijska molekula-1 (engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule*-1 - VCAM-1). Time je omogućena sljedeća faza u razvoju ateroskleroze.

1.1.2.2. Nakupljanje lipida i emigracija stanica

Nakupljanje kolesterola prolaskom lipoproteina niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein* - LDL) kroz disfunkcionalni endotel drugi je korak u razvoju ateroskleroze. Po prolasku LDL-a u subendotelni sloj intime odvija se fagocitoza LDL-a od strane lokalnih makrofaga, čime se oni aktiviraju stvarajući i otpuštajući slobodne kisikove radikale. Pod utjecajem kisikovih radikala LDL se oksidira, a fagocitozom oksidiranog oblika LDL-a makrofazi se značajnije aktiviraju te lokalno produciraju druge citokine, poglavito interleukin-1β (IL-1β) te čimbenik

rasta koji su zaslužni za sljedeći korak u razvoju ateroskleroze u koji su uključene glatke mišićne stanice. U fagocitozi oksidiranih oblika LDL-a važnu ulogu igraju *scavenger* receptori (engl. *scavenger* - smetlar) putem kojih se nakon fagocitoze osim aktivacije makrofaga odvija i redukcija stvaranja dušikova oksida (engl. *Nitric Oxide* - NO) s posljedičnom relativnom vazokonstrikcijom (14). Fagocitoza lipida putem *scavenger* receptora nije regulirana povratnom spregom pa se fagocitoza nastavlja i nakon što su makrofazi prepunjeni lipidima. Višak kolesterola u intimi, bilo unutarstanični (unutar makrofaga) bilo izvanstanični, može prijeći u kolesterolske kristale. U obliku kristala, kolesterol zauzima veći volumen, a snimkama elektronskim mikroskopom mogu se vizualizirati njegovi oštri rubovi (15). Takvi kristali mogu izravnom fizičkom ozljedom uzrokovati rupturu membrana stanica (makrofaga), ali također i čitavih tkivnih slojeva. U konačnici ova ozljeda može prouzročiti nestabilnost aterosklerotskog plaka i akutne koronarne sindrome. Osim fizičke ozljede, kolesterolski kristali izazivaju pokretanje unificiranog upalnog odgovora na neinfektivne ozljede (isti efektori djeluju i na kristale u gihtu, azbestozi i silikozi) (16). U ovaj proces uključena je skupina receptora naziva «receptori prepoznavanja uzoraka» (engl. *Pattern Recognition Receptors*) od kojih je u ovom slučaju najbitniji intracelularni receptor naziva receptor u obliku čvora P3 (engl. *Nod-Like Receptor* - NLR). Njegovom aktivacijom kreira se takozvani inflamasom, multimolekulski proteinski kompleks koji u sebi, osim različitih NLR-a, sadrži kaspazu te ovisno o noksi druge proteine. Finalni učinak inflamasoma je, osim aktivacije makrofaga, i dodatna produkcija IL-1β.

Adhezija monocita i limfocita T, putem VCAM-1 molekule eksprimirane na disfunkcionalnom endotelu, odvija se paralelno s nakupljanjem LDL-a u subendotelnom sloju intime. Migracija kroz endotelni sloj stanica potpomognuta je lokalno produciranim citokinima. Po migraciji, monociti se diferenciraju u makrofage čime se broj makrofaga subendotelno u intimi povećava, a oni potom nastavljaju ciklus fagocitoza – aktivacija – produkcija citokina – adhezija i

migracija monocita. Navedenu osovinu podržavaju i limfociti T (dominantno CD4+) koji su istim mehanizmom privučeni subendotelno u intimu. Nakon aktivacije, a pod utjecajem citokina, limfociti T započinju tip 1 pomoćničkog odgovora (engl. *T-helper-1 - Th-1 response*) tijekom kojeg se izlučuju veće količine interferona-γ (INF- γ) odgovornog za aktivaciju makrofaga. Time se petlja ponovno zatvara te osim INF-γ i IL-1β, počinje produkcija interleukina-6 (IL-6) i čimbenika rasta koji djeluju na glatke mišićne stanice.

1.1.2.3. Proliferacija glatkih mišićnih stanica i sinteza izvanstaničnog matriksa

Glatke mišićne stanice unutar žila posjeduju plastičnost u fenotipskom i funkcionalnom smislu, pogotovo u slučaju ozljede žile, odnosno potrebe za reparacijom žile. One imaju mogućnost prelaska iz mirujućeg stanja s kontraktilnim fenotipom u *upalni fenotip* (17). Tijekom ove promjene stanica gubi biljege tipične za kontraktilnu stanicu, prolazi određeni stupanj dediferencijacije i dobija sposobnost produkcije medijatora upale i izvanstaničnog matriksa. Osim navedenog, stanice eksprimiraju *scavenger* receptore čime dobivaju mogućnost fagocitoze lipidnih partikla i to bez ograničavajućih povratnih sprega, slično kao i makrofazi. Proliferacija glatkih stanica odvija se pod utjecajem nekoliko čimbenika rasta: čimbenik rasta trombocitnog porijekla (engl. *Platelet Derived Growth Factor - PGDF*), čimbenik rasta fibroblasta, transformirajući čimbenik rasta-α (engl. *Transforming Growth Factor Alfpha* - TGF-α). Osim iz podležeće medije, glatke mišićne stanice mogu vući porijeklo i iz cirkulirajućih prekursora. Pod utjecajem čimbenika rasta odvija se i sinteza izvanstaničnog matriksa, većinom sastavljenog od kolagena, čime matriks poprima izgled mreže s isprepletenim celularnim elementima, nakupinama lipida, kolagenim vlaknima i ostalim elementima. Time patohistološka faza masne pruge prelazi u zreli aterom. Ovakav mehanizam u teoriji je zaštitan, s idejom sekvestriranja ozljede i isključivanja, odjeljivanja ozlijeđenog, nekrotičnog tkiva (u ateroskleroze nakupine lipida), s kreacijom pokrovne zaštitne kape (18). Međutim, neograničena ingestija lipida, kao i upalni citokini, kisikovi radikali i nastavak

fizičkih i kemijskih oštećenja intime (odnosno sada ateroma) uzrokuju nekrozu glatkih mišićnih stanica i povećanje acelularne komponente matriksa, pozitivne povratne sprege kemotaksije i celularne ozljede te povećanje ateroma.

1.1.2.4. Destabilizacija plaka, vulnerabilni plak

Određene varijante plaka posebno su sklone akutnim promjenama. Riječ je o plakovima koji sadrže veći broj stanica s masnim nakupinama i veću količinu izvanstaničnih lipida, potom o plakovima koji imaju tanku fibroznu kapu s malim brojem glatkih mišićnih stanica te o plakovima koji sadrže konglomerate upalnih stanica. Ovakvi se plakovi nazivaju *vulnerabilnim*. Vulnerabilnost plaka se očituje u mehaničkom integritetu fibrozne kape.

Fibrozna kapa prolazi kontinuirani proces remodelacije. Mehanička snaga i stabilnost kape ovise o količini kolagena, pa tako ravnoteža stvaranja i razgradnje kolagena izravno utječu na integritet kape. Kolagen produciraju glatke mišićne stanice, stoga smanjenje njihovog broja uzrokuje slabljenje fibrozne kape. Razgradnja kolagena odvija se putem metaloproteinaza matriksa (engl. *Matrix MetalloProteinase* - MMP), enzima kojeg izlučuju makrofazi. Povratna sprega se vrši putem tkivnih inhibitora metaloproteinaza (engl. *Tissue Inhibitors of* MMP) koje izlučuju endotelne stanice, glatke mišićne stanice i makrofazi. Upala pomiče ravnotežu na stranu povećane degradacije kolagena, smanjuje njegovu sintezu i uzrokuje slabljenje mehaničkog integriteta fibrozne kape, čime plak postaje sklon akutnim promjenama.

1.1.2.5. Tromboza

Dva su osnovna procesa koja prethode progresiji aterosklerotskog zbivanja u *aterotrombotsko* zbivanje: ruptura aterosklerotskog plaka i erozija aterosklerotskog plaka.

Prilikom rupture plaka struja krvi dolazi u doticaj s tkivnim čimbenikom kojeg luče makrofazi i glatke mišićne stanice, kao i s mikropartiklima različite strukture i sastava koje stvaraju navedene stanice zajedno s endotelnim stanicama. U takvim uvjetima na površini rupture plaka formira se jednostruki sloj trombocita, koji se pod utjecajem raznih aktivatora (kolagen,

adenozin difosfat, adrenalin, serotonin) aktiviraju. Aktivirani trombociti generiraju tromboksan A2 te prolaze proces konformacijske promjene svog receptora glikoprotein IIb/IIIa. Ovako promijenjen glikoproteinski receptor ima jak afinitet za razne ligande, kao na primjer fibrinogen, razne integrine, von Willebrandov faktor (vWF). Kako su fibrinogen i vWF multivalentne molekule, mogu povezati više aktiviranih trombocita istovremeno, što omogućava umrežavanje trombocita i ekstenziju tromba (19). Tkivni čimbenik uzrokuje usporedno pokretanje koagulacijske kaskade aktivacijom faktora VII i X, koji pretvaraju protrombin u trombin, a koji u konačnici konvertira fibrinogen u fibrin. Time se trombotska masa umrežava i fibrinskom mrežom dodatno učvršćuje novonastali tromb.

Istovremeno endotelne stanice i glatke mišićne stanice izlučuju velike količine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor* - PAI-1) čime se inhibira endogeni fibrinolitički sustav što dovodi do stabilnosti već nastalog tromba te do njegove progresije (20).

Osim rupture, trombozu na površini aterosklerotskog plaka može započeti i erozija endotelnih stanica uzrokovana apoptozom i/ili deskvamacijom, što je početni događaj u jedne trećine akutnih koronarnih sindroma. U ovim slučajevima važnu ulogu imaju trombogena svojstva krvi te su analizom krvi bolesnika s erozijama (nasuprot rupturi) plaka utvrđene veće količine cirkulirajućeg tkivnog čimbenika (za razliku od lokalno nastalog tkivnog čimbenika u rupturi plaka) te cirkulirajućih endotelnih stanica (uključujući i apoptotične) i mikropartikala različitog sastava s izrazito trombogenim svojstvima (21).

Bez obzira na početni uzrok tromboze, ekstenzija tromba uzrokuje suženje ili začepljenje zahvaćene arterije te posljedično klinički sindrom.

1.1.3. Patomorfološke promjene

1.1.3.1. Masne pruge

Masne pruge su prva patohistološka promjena vidljiva u aterosklerozi. U početku se vide kao sitne žute ravne makule koje spajanjem tvore elongirane lezije, centimetar ili više u duljinu (11). Samo su minimalno odignute od površine i ne uzrokuju opstrukciju protoka. Mogu se naći već u djece dojenačke dobi, a prisutne su u sve djece starije od 10 godina. Odnos masnih pruga i aterosklerotskih plakova nije jednoznačan. Progresija se može pojaviti, ali i ne mora. Ipak, u koronarnim arterijama adolescenata masne pruge se pojavljuju na istim mjestima gdje se u starijoj dobi razvijaju aterosklerotski plakovi. Patohistološki se u fazi masnih pruga vide zadebljanja intimalne stijenke ispunjena makrofazima od kojih poneki imaju unutarstanične nakupine lipida.

1.1.3.2. Ateromatozni plak

Osnovne karakteristike ove lezije su zadebljanje intimalne stijenke i nakupljanje lipida. Ateromatozni plak vidljiv je kao bjelkasta prema žućkastoj uzdignuta lezija veličine 3 do 15 mm u promjeru uz mogućnost konfluiranja u veće lezije, odnosno mase. U slučaju trombotske nadgradnje na ulcerirani plak, tvorba se oboji crveno-smeđe. Distribucija je žarišna, obično zahvaćajući samo dio arterijske stijenke, zbog čega lezija na presjeku izgleda ekscentrično. Razlog zbog kojeg su promjene žarišne, odnosno ekscentrične leži u činjenici da fizikalne ozljede u vidu turbulencija i poremećaja u lokalnom protoku djeluju na pojedini dio arterijske stijenke, a ne ravnomjerno na čitavu cirkumferencu, što se poglavito može tvrditi za bifurkacije.

Morfološki, plakovi su građeni od tri komponente:

1. stanična – glatke mišićne stanice, makrofazi, limfociti T
2. izvanstanični matriks – kolagen, elastična vlakna, proteoglikani
3. izvanstanični i unutarstanični lipidi.

Udio ovih triju komponenata različit je od lezije do lezije. Obično ateromatozni plakovi na površini imaju fibroznu kapu sastavljenu od glatkih mišićnih stanica i gustog sloja kolagena. Na mjestu spoja fibrozne kape i nezahvaćene stijenke arterije nalazi se područje s većom koncentracijom stanica. Duboko u ateromu ispod kape je lipidna srž koja osim lipida može sadržavati nekrotične elemente, fibrin, različite stadije tromboze i druge plazmatske proteine. Lipidi mogu biti prisutni i u kristaliziranom obliku kako je u prethodnom pododlomku objašnjeno. Na rubovima lezije može se naći neovaskularizacija. Osim ovakve strukture, plak može biti i pretežito fibrozan s gotovo odsutnim lipidnim sadržajem, dok oba oblika mogu u manjoj ili većoj mjeri biti kalcificirana.

1.1.3.3. Akutne promjene plaka

Akutni vaskularni okluzivni sindromi nastaju naglim promjenama aterosklerotskog plaka koji je prije akutizacije obično neokluzivan, nesignifikantan, odnosno u kliničkom pogledu asimptomatski. Tri su osnovna mehanizma kojim aterosklerotski plak izaziva simptome:

1. Kronični progresivni rast do razine subokluzivne/okluzivne lezije – simptomatologija je uglavnom kronična, progresivna i stabilna, a nestabilnost, odnosno akutizacija ovisi o kolateralnoj vaskularnoj opskrbi;
2. Akutna trombotska okluzija žile, nastala temeljem:
    a. rupture ili fisure plaka čime se izrazito trombogeni sadržaj aterosklerotskog plaka izlaže krvnoj struji s posljedičnim aktiviranjem trombocita i koagulacijske kaskade,
    b. erozije ili ulceracije plaka čime se struji krvi izlaže bazalna membrana intime, s istim posljedicama,
    c. krvarenja unutar plaka što uzrokuje naglo povećanje volumena plaka do okluzivne razine;

3. Nastanak aneurizme i njene komplikacije – uslijed progresije aterosklerotskog plaka nastaje atrofija medije s gubitkom elastičnih vlakana s posljedičnom slabošću arterijske stijenke što je preduvjet za stvaranje aneurizme.

Sva tri mehanizma mogu uzrokovati akutne kliničke sindrome koji su opisani u sljedećim pododjeljcima.

1.1.4. Metabolizam kolesterola

Kolesterol je esencijalni lipid u kralježnjaka. Potrebe za kolesterolom se dijelom popunjavanju prehranom, odnosno apsorpcijom u probavnom sustavu, a dijelom metabolizmom (16). Osnovna je komponenta svih staničnih membrana te, osim u strukturi, ima ključnu ulogu u održavanju permeabilnosti membrane i signalnih puteva. Neki od metabolita kolesterola su žučne kiseline, vitamini i steroidni hormoni. Kako je izrazito hidrofoban, u prijenosu krvlju upotrebljava različite lipoproteine. Stanice pribavljaju kolesterol endocitozom LDL-a putem LDL receptora. Nakon metabolizma, višak slobodnog kolesterola se esterificira enzimom acil-koenzim A kolesterol aciltransferaza te se potom višak kolesterola u obliku estera pohranjuje unutar stanice u obliku lipidnih kapljica. Naknadno se putem kolesteril-ester hidrolaze takve zalihe mogu koristiti za ponovnu pretvorbu u kolesterol. S obzirom da se metabolizmom sisavaca kolesterol ne može razgraditi, eliminacija viška kolesterola ključna je u održavanju homeostaze kolesterola. Eliminacija kolesterola iz stanice odvija se putem HDL-a. HDL sadrži kolesterol, kolesterolske estere, fosfolipide te apolipoproteine A-I i A-II. HDL partikli mogu primiti kolesterol difuzijom, odnosno pasivnim gradijentom ili putem transportera na razini stanične membrane. Primjerice, transporter naziva ABCA1 (engl. *ATP-Binding Cassette Transporter*) prijenosi kolesterol unutar partikla s apolipoproteinom A-I koji je prazan te po završetku prijenosa nastaje HDL partikl. Potom se HDL otpušta u krvnu struju te ga u procesu *retrogradnog kolesterolskog transporta* preuzimaju jetra i steroidogena tkiva. Jetra je zaslužna

za 75% obrtaja HDL-a ovim putem, završno se kolesterol izravno izlučuje putem žuči ili nakon metabolizma u žučne kiseline. Osim navedenog načina, HDL može kolesterol prebaciti u LDL partikle u zamjenu na trigliceride putem enzima kolesteril-ester transferirajući protein (engl. *Cholesteryl Ester Transfer Protein* - CETP). Kontrola zaliha, odnosno koncentracije kolesterola unutar stanica regulira se povratnom spregom koja inhibira endogenu produkciju kolesterola i ekspresiju LDL receptora na staničnoj membrani u uvjetima dovoljne količine kolesterola (22). Navedena sprega ne funkcionira u makrofazima u subendotelnom sloju intime zbog čega se fagocitoza nastavlja unatoč prepunjenosti makrofaga kolesterolom. U tim uvjetima, ni esterifikacija viška kolesterola nije potpuna te se unutar makrofaga nakupljaju veće količine slobodnog kolesterola koji potom može formirati kolesterolske kristale.

1.2. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca uzrokovana je smanjenom opskrbom miokarda kisikom u odnosu na potrebe tog istog miokarda. Kada govorimo o ishemijskoj bolesti srca, gotovo isključivo mislimo na smanjenu opskrbu miokarda uzrokovanu suženjem koronarne arterije koje je prouzrokovala ateroskleroza, iako više dodatnih čimbenika može utjecati na pojavnost ishemijske bolesti u pojedinog bolesnika (23). Osim ateroskleroze, poremećaj opskrbe miokarda može biti uzrokovan i neaterosklerotskim uzrocima kao npr. kongenitalnim anomalijama koronarnih arterija, premošćavanjem epikardijalne koronarne arterije miokardom (engl. *myocardial bridging*), koronarnim arteritisom u sklopu sistemskih vaskulitisa i koronarnom bolesti uzrokovanom radioterapijom ili reakcijom domaćina na srčani transplantat. Također, neravnoteža opskrbe i zahtjeva za kisikom može se naći i u situacijama kada je razina samog zahtjeva za kisikom izrazito povišena, kao npr. u valvularnoj bolesti, sekundarnim hipertrofijama (kod hipertenzije) i hipertrofijskoj kardiomiopatiji.

Kako je ishemijska bolest srca širok pojam, broj klasifikacija je velik. Ovdje izlažemo podjelu na kliničke sindrome koja je dobro primjenjiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi (11).

1.2.1. Angina pektoris

Angina pektoris označava sindrom s povremenim bolovima u prsima uzrokovanim prolaznom ishemijom miokarda bez detektabilne mionekroze. Naziv se upotrebljava gotovo kao sinonim najčešćeg oblika angine pektoris, *tipične* ili *stabilne angine pektoris*. Ishemiju u ovom slučaju uzrokuje stabilni, odnosno neaktivni aterosklerotski plak koronarne arterije. Ishemija se pojavljuje samo u slučajevima povećanog zahtjeva za kisikom kao npr. u slučajevima izrazite fizičke aktivnosti ili povišene tjelesne temperature. Aterosklerotski plak u bolesnika sa stabilnom anginom pektoris ima deblju fibrinsku kapu s većim sadržajem kolagena, manje je celularan, a nekrotična srž je malog volumena (24). Sve navedeno su karakteristike stabilnog plaka. Simptomi su uzrokovani lokalnim otpuštanjem adenozina i bradikinina.

1.2.2. Nestabilni (akutni) koronarni sindromi

Akutni koronarni sindromi glavni su uzrok smrtnosti od ishemijske bolesti srca. Za razliku od stabilnih aterosklerotskih plakova koji uzrokuju anginu pektoris, akutne koronarne sindrome uzrokuju plakovi s akutnim događajima na plaku:

- rupturom ili erozijom s trombozom na površini plaka i posljedičnom visokoznačajnom stenozom ili okluzijom
- krvarenjem u plak s naglim povećanjem volumena plaka i suženjem prohodnog lumena arterije

Simptomi se, za razliku od stabilne angine pektoris, pojavljuju u mirovanju, a ishemija u slučaju nestabilne angine pektoris nije praćena znakovima nekroze kardiomiocita, dok su u slučaju infarkta miokarda ti znakovi prisutni. Akutne koronarne sindrome dijelimo temeljem osobitosti elektrokardiograma (EKG) u akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (engl. *Non-*

ST Elevation Acute Coronary Syndrome - NSTEASC) i akutni koronarni sindrom s elevacijom ST segmenta što je sinonim za infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (engl. *ST Elevation Myocardial Infartion* - STEMI).

1.2.2.1. Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta

Sindrom je definiran akutnom anginoznom boli u prsištu i promjenama u EKG-u koje isključuju perzistentnu elevaciju ST segmenta. Spektar EKG promjena može uključivati prolaznu elevaciju ST segmenta, trajnu ili prolaznu denivelaciju ST segmenta, inverziju T valova, zaravnjene T valove ili može biti uredan (25). Ukoliko je anginozna bol prolazna, a obradom se isključe znakovi nekroze kardiomiocita, postavlja se dijagnoza nestabilne angine pektoris. U protivnom je riječ o akutnom infarktu miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. *Non-ST Elevation Myocardial Infarction* - NSTEMI). U doba visokosenzitivnog troponina I broj bolesnika sa sindromom nestabilne angine reduciran je za 20% u korist bolesnika s NSTEMI (relativna redukcija rizika), odnosno možemo reći da se današnjim troponinskim esejima u skupinu infarkta svrstavaju bolesnici sa znatno manjim opsegom nekroze miocita nego ranije (26).

Angiografijom koronarnih arterija u NSTEACS može se utvrditi dijapazon promjena, od urednog nalaza epikardijalnih koronarnih arterija do difuznih i teških promjena koronarne cirkulacije (25). Do 20% bolesnika nema promjena u velikim koronarnim arterijama ili su promjene neopstruktivne (stenoza manja od 50% dijametra), od 40 do 80% ima višežilnu bolest, a bolest debla lijeve koronarne arterije ili aortokoronarnih premosnica susreće se u 10%, odnosno 5% bolesnika. Suprotno uobičajenom mišljenju da je NSTEACS uzrokovan subokluzivnom, a STEMI okluzivnom lezijom, u NSTEACS se u do 20% bolesnika utvrdi okluzija koronarne arterije, ali uz manje i više izražen kolateralni koronarni krvotok (27). Promjene u NSTEACS patomorfološki najčešće odgovaraju netransmuralnom infarktu sa zahvaćanjem subendokardijalnog sloja miokarda (28).

1.2.3. Sindrom iznenadne srčane smrti

Iznenadni srčani zastoj označava nagli prekid srčane aktivnosti zbog koje bolesnik gubi svijest, prestaje disati i ostaje bez znakova cirkulacije. Ukoliko se ne pruži uspješna pomoć stanje prelazi u sindrom iznenadne srčane smrti (engl. *Sudden Cardiac Death* - SCD). Na iznenadnu srčanu smrt otpada otprilike 15% godišnjeg mortaliteta u zemljama razvijenog svijeta. Rizik iznenadne srčane smrti je 6 do 10 puta veći u poznate srčane bolesti, a 2 do 4 puta veći u prisutnosti makar jednog čimbenika rizika koronarne bolesti (29, 30). Bolesnici s poznatom koronarnom bolesti u 60% slučajeva umiru s kliničkom slikom SCD, dok je u oko 70% srčanog zastoja etiološki čimbenik koronarna bolest. Uzrok SCD može biti akutni koronarni sindrom (dijagnosticiran post mortem ili periresuscitacijski), ali SCD može biti i manifestacija stabilne ishemijske bolesti srca (31).

1.2.4. Kronično srčano popuštanje zbog sekundarne ishemijske kardiomiopatije

Repetitivni ishemijski događaji, većeg ili manjeg opsega, mogu znatno oštetiti sistoličku i dijastoličku funkciju srca, morfologiju ventrikula i kompetentnost mitralnog i trikuspidnog zalistka (11). Posljedica je razvoj kronične sekundarne ishemijske kardiomiopatije sa srčanim popuštanjem. Morfološke promjene obuhvaćaju od jasnih postinfarktnih promjena (ožiljci, stanjene stijenke i akinezija vidljivi ehokardiografijom) do diskretnih promjena koje nije moguće detektirati klinički i ehokardiografski, a makroskopski se vide kao bijelo-siva ožiljkasta područja izmiješana s vijabilnim miokardom. Klinički tijek osim recidiva akutnih koronarnih sindroma i/ili stabilne angine pektoris, sada obuhvaća i čitav spektar sindroma srčanog popuštanja, od akutnih pogoršanja u vidu ljevostranih i/ili desnostranih dekompenzacija, aritmija, do kardiogenog šoka i SCD.

1.3. Infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta – STEMI

1.3.1. Definicija

Prema smjernicama Europskog kardiološkog udruženja (engl. *European Society of Cardiology* – ESC) o STEMI infarktu objavljenim u kolovozu 2017. dijagnoza akutnog infarkta miokarda postavlja se dokazom miokardne ozljede (definiranom porastom vrijednosti srčanog troponina s makar jednom vrijednosti iznad 99. percentile) s nekrozom uz kliničku prezentaciju koja je konzistentna s ishemijom miokarda (32). Navedeno predmnijeva odgađanje dijagnoze do pristizanja laboratorijskih nalaza čime se neminovno odgađa i terapijski postupak. U svrhu promptnog započinjanja liječenja (primarno se odnosi na strategije reperfuzije), u kliničkoj praksi, kao i u kliničkim studijama, dijagnoza STEMI infarkta može se postaviti uz simptome i znakove konzistentne s ishemijom miokarda i elevaciju ST segmenta od makar 1 mm u dva susjedna EKG odvoda ili novonastali kompletni blok lijeve grane, a bez laboratorijskog dokaza kardiomionekroze. Navedeno je dovoljno za započinjanje reperfuzijskog liječenja.

Osim navedene definicije, infarkt miokarda može se klasificirati u različite tipove ovisno o patološkim, kliničkim i prognostičkim karakteristikama, kao što je navedeno u *Trećoj jedinstvenoj definiciji infarkta miokarda* (33). Prema navedenoj definiciji pet je tipova infarkta:

1) Spontani infarkt miokarda – povezan s akutnim promjenama na aterosklerotskom plaku;
2) Infarkt miokarda nastao zbog ishemijske neravnoteže – u situacijama u kojim nekroza miokarda nastaje zbog neravnoteže opskrbe i potrebe za kisikom uzrokovane razlozima različitim od koronarne ateroskleroze (npr. koronarni vazospazam, tahikardije, bradikardije, anemija, hipotenzija);
3) Infarkt miokarda s nastupom smrti prije etabliranja laboratorijske dijagnostike;
4) Infarkt miokarda povezan s perkutanom koronarnom intervencijom (PCI);
5) Infarkt miokarda povezan s kirurškim zahvatom aortokoronarnih premosnica.

Ova studija se bavi bolesnicima s akutnim STEMI infarktom tipa 1.

1.3.2. Patofiziologija

Uzrok STEMI infarktu je gotovo isključivo ateroskleroza, izrazito su rijetki drugi uzroci poput spontane disekcije koronarne arterije, disekcije uzlazne aorte sa širenjem preko ostijuma koronarne arterije, tromboembolije ili perzistentnog vazospazma s kliničkom slikom STEMI infarkta. Proces ateroskleroze je detaljno opisan u prethodnim poglavljima, a ključan događaj koji započinje klinički sliku jest ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka u koronarnoj arteriji s posljedičnom generacijom i potom ekstenzijom tromba. Rezultat je kompletna okluzija koronarne arterije, koja uzrokuje ishemiju pripadajućeg miokarda s oštećenjem kontraktilne funkcije srca, tipične promjene u elektrokardiogramu i pojavu anginoznih bolova. Ishemija u bolesnika sa STEMI infarktom uzrokuje nekrozu kardiomiocita te se uz određeni vremenski odmak u krvi mogu utvrditi biljezi kardiomiocitne smrti. Povijesno se velika vrijednost polagala u dinamiku vrijednosti enzima kreatin-fosfokinaze (CPK), njegovog izoenzima MB-CPK, alanin- i aspartat-aminostransferaze (ALT i AST) te laktat-dehidrogenaze (LDH). Dijagnostička vrijednost laboratorijske obrade je znatno porasla uvođenjem u rutinsku uporabu eseja za određivanje vrijednosti srčanih troponina (troponin I i troponin T). Danas se rutinski koriste visokosenzitivni testovi troponina (poglavito troponina I), čija vrijednost brzo i znatno raste u slučaju kardiomiocitne nekroze. Test karakterizira visoka osjetljivost i prediktivna vrijednost uz mogućnost ranog postavljanja dijagnoze (*rule-in* i *rule-out* unutar sat vremena). Međutim, nedostaje mu specifičnost te je nalaz pozitivan u brojnim drugim kardiološkim i nekardiološkim oboljenjima.

Potpuna i perzistirajuća okluzija koronarne arterije uzrokuje nekrozu čitave debljine miokarda (transmuralni infarkt miokarda). Postoje iznimke, primjerice u bolesnika u kojih akutni koronarni sindrom nastaje na kroničnom aterosklerotskom plaku s hemodinamski značajnom stenozom. Tada se neoangiogenezom može generirati kolateralni krvotok s opskrbnih područja

preostalih koronarnih arterija te se u tih bolesnika, čak i po okluziji zahvaćene koronarne arterije, ne razvija transmuralna nekroza miokarda, već subendokardna, odnosno netransmuralna. Klinički netransmuralna miokardna nekroza odgovara infarktu miokarda bez ST elevacije, unatoč patološkom nalazu kompletne okluzije koronarne arterije.

Angiografskim analizama bolesnika sa STEMI infarktom u akutnoj fazi se u oko 80% njih utvrdi kompletna okluzija koronarne arterije (34). U istraživanju DeWooda i suradnika (34) udio bolesnika s okluzijom koronarne arterije, kao i s angiografskim i kliničkim dokazom tromboze koronarne arterije, to je veći što je trajanje tegoba kraće. Ovakvi nalazi ukazuju na važnost endogenog fibrinolitičkog sustava, kao i na spregu fibrinolize i inhibitora fibrinolize od kojih je plazminski sustav najvažniji. Ipak, treba istaknuti da se recentnim napretkom u prehospitalnom liječenju, kao i modernom antitrombocitnom terapijom, povećala učestalost patentnih koronarnih arterija u ovakvih bolesnika te u istraživanju Rakowskog i suradnika iz 2017. iznosi 37,9% (35). U preostalih bolesnika sa STEMI infarktom (oko 20%) angiografski se registriraju subokluzivne promjene koronarnih arterije. Navedeno se može objasniti difuznom koronarnom bolesti s višestrukim značajnim stenozama više koronarnih arterija ili difuzno suženim koronarnim arterijama. U takvim uvjetima i neokluzivne akutne promjene pojedine koronarne arterije mogu prouzročiti transmuralnu nekrozu miokarda, odnosno nalaz ST elevacije u EKG-u, pa time i kliničku dijagnozu STEMI infarkta. Izrazito rijetko koronarnom angiografijom bolesnika s kliničkom dijagnozom STEMI infarkta nađe se uredan nalaz ili nesignifikantna koronarna bolest. Tada je obično riječ o alternativnoj dijagnozi (npr. perikarditisu, slici rane repolarizacije u EKG-u ili Takotsubo kardiomiopatiji) ili neperzistentnoj odnosno tranzitornoj elevaciji ST segmenta (kao npr. tijekom koronarnog vazospazma ili epizode supraventrikulske tahikardije s elevacijom ST segmenta tijekom aritmije).

U perzistirajuće okluzije koronarne arterije, zahvaćeni miokard postane u potpunosti nekrotičan te postupno bude zamijenjen ožiljnim tkivom koje je bez sposobnosti kontrakcije, odnosno sudjelovanja u sistoli ventrikula. Ovisno o opsegu zahvaćenog miokarda razvija se manja ili veća aneurizma lijevog ventrikula te posljedični sindromi vezani za sekundarnu ishemijsku kardiomiopatiju. Ukoliko se spontano ili metodama liječenja uspostavi perfuzija zahvaćene koronarne arterije, odnosno podležećeg miokarda, razina nekroze ovisi o brojnim čimbenicima: vremenu do reperfuzije, kvaliteti uspostavljene reperfuzije i kolateralnog krvotoka, hemodinamskim uvjetima (srčana frekvencija, naknadno optećerenje (engl. *afterload*), razini endogenih kateholamina) i dijelom primijenjene farmakoterapije. U konačnici ishod može biti potpuno strukturno i funkcionalno kompetentan miokard, blago hipokinetičan miokard, ali i dalje kontraktilno sposoban te ožiljno odnosno aneurizmatski promjenjen miokard kao i u neuspjele ili nerealizirane reperfuzije. Klinička slika i sindromi koji slijede infarkt miokarda ovise o funkcionalnom oporavku, odnosno oštećenju nastalom tijekom i nakon infarkta.

1.3.3. Čimbenici rizika

Tijekom prošlog stoljeća brojna su prospektivna opservacijska ispitivanja povezala određene fenotipske karakteristike s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Takve su karakteristike nazvane čimbenicima rizika, a prema njihovim karakteristikama dijelimo ih u one koji se mogu modificirati i u one koji se ne mogu modificirati. Neki od navedenih pokazatelja su:

- Poremećaji lipida – osim opservacijskih dokaza o povezanosti dislipidemije (primarno povišenih vrijednosti LDL kolesterola i sniženih vrijednosti HDL kolesterola) s razvojem kardiovaskularnih bolesti kao u *Framingham Heart Study*, brojna istraživanja su dokazala povoljan učinak medikamentnog snižavanja kolesterola (primarno LDL kolesterola) u redukciji novonastalih akutnih koronarnih događaja (4S studija, CARE, LIPID, WOSCOPS, HPS), s postignutim smanjenjem do 30% (19);

- Povišen krvni tlak – slično kao i za poremećaje lipidnog metabolizma, postoji pozitivna povezanost između dijagnoze hipertenzije i pojavnosti koronarne bolesti; u kohorti 1,25 milijuna ljudi bolesnicima s hipertenzijom zabilježen je 63,3% životni rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti, dok je u osoba bez hipertenzije taj rizik 46,1%; također liječenje hipertenzije, odnosno redukcija u vrijednosti krvnog tlaka uzrokuje snižavanje rizika za razvoj koronarne bolesti;
- Šećerna bolest, inzulinska rezistencija i metabolički sindrom – dijagnoza šećerne bolesti nosi isti rizik za smrtni ishod kao i u bolesnika koji su već preboljeli srčani udar; dijagnoza šećerne bolesti povlači za sobom i niz komorbiditeta koji su sami po sebi rizici za koronarnu bolest (dislipidemija, hipertenzija, renalna insuficijencija);
- Muški spol i postmenopauza – višegodišnja opservacijska ispitivanja dokazala su povišen rizik za razvoj koronarne bolesti osoba muškog spola u odnosu na premenopauzalne žene; s druge strane u žena rizik raste u postmenopauzalno doba; ova razlika je barem dijelom uvjetovana višim razinama HDL-a u premenopauzalnih žena; terapija estrogenom u postmenopauzi snižava LDL i podiže HDL, no neto klinički učinak nije pozitivan, stoga se preventivno hormonsko liječenje u postmenopauzi ne preporuča (19);
- Pretilost – povezana je s brojnim čimbenicima rizika za razvoj i progresiju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija, snižena vrijednost adiponektina; osim neizravne povezanosti vjerojatno postoji kauzalna povezanost na što ukazuje *Framingham Offspring* studija u kojoj je pretilost mjerena indeksom tjelesne mase bila neovisno povezana s pojavnošću kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti nakon ujednačavanja s ostalim klasičnim čimbenicima rizika (36);

- Poremećaji koagulacije ili fibrinolize – povišene vrijednosti fibrinogena su neovisni čimbenici rizika za pojavnost koronarne bolesti; u slučaju fibrinogena može se raditi o izravnom utjecaju na trombogeni dio ateroskleroze ili na surogatni biljeg sustavne upale; također, sustav fibrinolize s plazminom i PAI-1 ima važan utjecaj na stabilnost novonastalog tromba u akutnom koronarnom sindromu, no prema Kasperu i suradnicima (19) razina tkivnog aktivatora plazminogena (engl. *tissue Plasminogen Activator* – tPA) i PAI-1 ne pruža dodatnu stratifikaciju rizika za koronarnu bolest povrh analize lipidnog profila;
- Kronična renalna insuficijencija – povišen rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem je dobro etabliran, no danas postoje dokazi da je čak i blago do umjereno bubrežno zatajenje povezano s određenim porastom rizika;
- Homocistein – velik je broj objavljenih rezultata koji sugeriraju povezanost hiperhomocisteinemije i koronarnih zbivanja; poznato je nekoliko genskih mutacija koje za posljedicu imaju povišene razine homocisteina, a koji koreliraju s povišenom učestalosti tromboembolijskih incidenata, a u dijelu studija i s povišenim rizikom za koronarnu bolest. Međutim, studije nisu pokazale korist od uvrštavanja razine homocisteina u rizične profile koronarne bolesti kao ni od preventivnih intervencija za spuštanje razine homocisteina (19);
- Kronična upala – posljednje desetljeće pružilo je brojne dokaze o povezanosti kronične upale s pojavnosti koronarne bolesti, u prvom redu mjerene visokosenzitivnim testovima C-reaktivnog proteina (engl. *C-Reactive Protein* - CRP); pri tom CRP ne bi bio patofiziološki izravno povezan s razvojem ateroskleroze već svojevrsni fini biljeg supkliničke upale, uključujući i upalu povezanu s aterosklerozom, aktivacijom i upalom na razini koronarnog aterosklerotskog plaka (19);

- Pušenje – važan je čimbenik rizika jer je reverzibilan; žene koje puše najmanje 20 cigareta dnevno imaju šest puta, a muškarci tri puta veću incidenciju infarkta miokarda u odnosu na nepušače;
- Fizička aktivnost – već u umjerenoj razini ima zaštitni efekt na pojavnost kardiovaskularnih bolesti i ukupnu smrtnost; u INTERHEART studiji izostanak redovite fizičke aktivnosti doprinosio je s 12% riziku za razvoj prvog infarkta miokarda (37).

1.3.4. Dijagnostički kriteriji

Kako je navedeno u definiciji infarkta miokarda, dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, EKG kriterija i dokaza miokardiocitne nekroze laboratorijskim biljezima. Dijagnoza može biti potpomognuta nalazom ehokardiografije i definitivno određena nalazom koronarne angiografije.

1.3.4.1. Klinička slika

Bol u prsištu je najčešće prisutna tegoba. Bol je duboka, najčešće se opisuje kao teška, stezajuća, gnječeća, a povremeno kao probadajuća ili tipa pečenja. Kod osoba koje boluju od angine pektoris, bol je slična anginalnoj boli, ali je intenzivnija i dugotrajnija. Obično počinje u sredini prsišta ili u epigastriju, a propagira prema rukama, rjeđe u vrat, leđa ili donju vilicu. Bol se tipično ne mijenja u karakteru i intenzitetu promjenom položaja ili faze respiracije, a prisutna je kako u mirovanju tako i u naporu. Po definiciji, a za razliku od sindroma nestabilne angine pektoris, bol traje više od 20 minuta.

1.3.4.2. Elektrokardiografski kriteriji

EKG kriteriji uključuju elevaciju ST segmenta u najmanje dva susjedna odvoda od najmanje 1 mm u standarnim odvodima te 2 mm u prekordijalnim odvodima. Elevacija mora biti novonastala, odnosno potrebno je anticipirati kronične, takozvane zamrznute slike elevacije,

kao primjerice u postinfarktnoj aneurizmi lijevog ventrikula. Također, elevacija ST segmenta mora biti perzistentna.

1.3.4.3. Laboratorijska obrada

Esencija laboratorijske obrade objašnjena je u odjeljku o patofiziologiji STEMI infarkta. Nužno je ponoviti da se strategija liječenja STEMI infarkta bira i provodi prije laboratorijskih analiza odnosno u pravilu neovisno o istim.

1.3.4.4. Ehokardiografija

Ehokardiografija pruža uvid u ukupnu sistoličku funkciju i dimenzije lijevog ventrikula, broj zahvaćenih segmenata lijevog ventrikula akutnom ishemijom kao i eventualne kronične ishemijske promjene, akutne mehaničke komplikacije infarkta miokarda (npr. mitralnu insuficijenciju, tamponadu, ventrikulski septalni defekt) te hemodinamski status (procjena pre-loada desnog i lijevog ventrikula). Analizirajući segmente zahvaćene ishemijom može se, u kombinaciji s EKG nalazom, jednostavnije orijentirati po pitanju odgovorne lezije (engl. *culprit*) akutnog infarkta, što ponekad nije očito iz nalaza koronarne angiografije. Ehokardiografija je od poglavitog značaja u bolesnika sa sumnjom na posteriorni STEMI infarkt, u kojem je nalaz posteriorne akinezije ili teške hipokinezije patognomoničan. U ovih bolesnika vrijeme intervencijskog liječenja može se voditi nalazom ehokardiografije (32).

1.3.4.5. Nalaz koronarne angiografije

Koronarna angiografija pruža definitivni uvid u opskrbu miokarda krvlju. Nalaz okluzije koronarne arterije obično je kompatibilan s EKG nalazom. Osim okluzije, mogu se utvrditi subokluzivne ili suptotalno stenotične lezije s manje ili više trombotskih masa. Osim navedenog stacionarnog opisa, ključan je nalaz kvalitete protoka distalno od mjesta okluzije ili stenoze. Najčešće primjenjivana klasifikacija je prema prvotnoj analizi *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) studiji (38):

- stupanj 0 – bez protoka distalno od lezije,

- stupanj 1 – postoji određena razina protoka ali je ona djelomična, ne opacificira poststenotični segment u potpunosti te kontrastno sredstvo zaostaje,
- stupanj 2 – postoji protok i odtok kontrastnog sredstva distalno od stenoze, ali je brzina protoka i odtoka manja nego u nezahvaćenom dijelu žile (suboptimalna),
- stupanj 3 – protok i odtok su isti kao i u nezahvaćenom dijelu koronarne arterije.

Navedene stupnjeve je uobičajeno klasificirati kao TIMI 0, TIMI 1 i tako dalje, te se takva klasifikacija upotrebljava u današnjim nalazima koronarnih angiografija kao i u recentnim kliničkim studijama.

Više kliničkih studija iz vremena fibrinolize, a potom i iz vremena intervencijske kardiologije pokazalo je da samo TIMI 3 protok postignut određenom reperfuzijskom strategijom nosi povoljan dugoročni ishod dok su ostali (suboptimalni) protoci inferiorni u smislu dugoročnog ishoda (39).

Po definiranju koronarne anatomije i patologije slijedi perkutana koronarna intervencija s manje ili više zahtjevnim tehničkim rješenjima i istim rezultatom. Kliničke studije i meta-analize su definirale veću uspješnost PCI tijekom kojih se postavljaju endovaskularne mrežice (stentovi, prema engl. *stent*) u odnosu na intervencije koje završavaju samo perkutanom transluminalnom angioplastikom odnosno balonskom dilatacijom (40). Iako navedenim istraživanjima nije dokazano bolje preživljavanje, jasno je utvrđen manji broj reinfarkta i reintervencije na arteriji odgovornoj za infarkt. Ipak treba napomenuti da ove studije uspoređuju strategije s početka tisućljeća, dok bi se uz današnju tehnologiju stentova, strategiju PCI i farmakoterapiju mogla očekivati i razlika u preživljenju.

Razvojem tehnika intervencije kao i tehnologije izrade stentova, već dobri rezultati PCI su poboljšani pogotovo u posljednjem desetljeću kada se u upotrebu rutinski uvode stentovi koji otpuštaju lijek (engl. *Drug Eluting Stent* – DES). Wallace i suradnici su u metaanalizi iz 2012.

godine utvrdili nižu incidenciju reintervencije uz istu učestalost in-stent tromboze, mortaliteta i recidiva infarkta u bolesnika sa STEMI infarktom liječenih prvom generacijom DES u odnosu na BMS (41). Ova studija analizira bolesnike regrutirane 2009. i 2010. godine kada DES nisu bili široko dostupni. Danas su DES gotovo u potpunosti istisnuli gole metalne stentove (engl. bare metal stent – BMS) te se upotrebljavaju rutinski i prilikom hitnih intervencija.

S obzirom na to da je tromboza ključan patofiziološki događaj u STEMI infarktu te da je okluzija koronarne arterije uzrokovana primarno trombom, posljednjih 10 godina je velik naglasak stavljen na tehniku aspiracije tromba tijekom primarne PCI. Tako je i u ovoj studiji dio bolesnika liječen trombaspiracijom prije implantacije stenta. Recentno su studije TAPAS (engl. *The Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study*, 2008) (42) i TOTAL (engl. *Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI Versus PCI Alone in Patients With STEMI*, 2015) (43) definirale mjesto trombaspiracije te se ona ne preporuča u rutinskoj (engl. *up-front*) upotrebi prilikom svih procedura zbog nedostatka kliničke koristi i povećane učestalosti embolijskih moždanih udara u ranom postintervencijskom razdoblju, već se procedura preporuča kao izlazna (engl. *bail-out*) metoda u diskrecijskoj odluci intervenirajućeg kardiologa.

Kao vrhunski doseg tehnologije i tehnike izvođenja primarne PCI može se smatrati penetracija radijalnog pristupa u liječenju STEMI infarkta. Danas se oko 90% bolesnika liječenih primarnom PCI zbog akutnog STEMI infarkta u KBC-u Sestre milosrdnice (vlastiti podatci) liječe transradijalnim pristupom, dok je femoralni pristup rezerviran za bolesnike s hemodinamskim urušajem radi brzine i eventualne kasnije hemodinamske potpore mehaničkim uređajima (intra-aortna balon pumpa ili ekstra-korporalna membranska oksigenacija). Studija MATRIX (engl. *Minimizing adverse haemorrhagic events by transradial access site and systemic implementation of angiox*, 2015) pokazala je manju učestalost komplikacija, potrebu za transfuzijama kao i značajno niži mortalitet bolesnika randomiziranih za transradijalni u

odnosu na transfemoralni pristup (44). Bolesnici, prikazani u ovoj studiji, liječeni su transfemoralnim pristupom što je, uzimajući u obzir vremenski odmak, razumljivo.

1.3.4.6. Antiagregacijska terapija

Aspirin je indiciran svim bolesnicima s akutnim STEMI infarktom, bez obzira na daljnji način liječenja. Svim bolesnicima je indicirana dvojna antiagregacijska terapija. U obzir dolazi klopidogrel, tikagrelor i prasugrel, uz napomenu da tikagrelor i prasugrel nisu ispitivani u bolesnika liječenih fibrinolizom te ih ne treba u toj reperfuzijskoj strategiji ni primjenjivati (32). Također, u bolesnika koji su konzervativno liječeni, klopidogrel se preporuča kao drugi antiagregacijski preparat.

U PLATO (engl. *Platelet inhibition and patient outcomes*, 2009) ispitivanju u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tikagrelor se pokazao superiornim u usporedbi s klopiogrelom uz apsolutnu redukciju rizika za smrtni ishod od 1,4% (45). Ne postoje uniformna stajališta oko vremena ordiniranja druge komponentne dvojne antiagregacijske terapije. Tijekom liječenja klopidogrelom bilo je razumljivo ordinirati i klopidogrel prehospitalno s obzirom da je nastup djelovanja u optimalnom scenariju bio unutar 2 sata. S tikagrelorom nastup djelovanja je smanjen na oko 30 minuta, odnosno dovoljno kratko da se unutar bolničkih okvira isključe druge patologije koje mogu simulirati STEMI (kao na primjer disekcija uzlazne aorte). Stoga smjernice ESC-a iz 2017. godine preporučaju dvojnu antiagregacijsku terapiju prehospitalno samo kada je jasna dijagnoza STEMI infarkta (32).

1.3.5. Metode reperfuzijskog liječenja

Svim bolesnicima sa STEMI infarktom i simptomima ishemije trajanja kraćeg od 12 sati indicirana je reperfuzijska terapija.

1.3.5.1. Perkutana koronarna intervencija

Terapija izbora je PCI, pod uvjetom da se može izvesti tijekom preporučenih vremenskih okvira:

- Kada se bolesnik nalazi u centru s mogućnošću PCI navedeni vremenski okvir je 60 minuta (od dijagnoze do prolaska žicom kroz okluziju);
- Ukoliko je bolesnik u centru bez PCI, vremenski okvir je 120 minuta.

Bolesnicima koji se prezentiraju s tegobama trajanja više od 12 sati, a još uvijek imaju tegobe ili su aktualno prisutne maligne aritmije ili hemodinamska nestabilnost, također je indicirana hitna invazivna dijagnostika. Bolesnicima bez simptoma i uz kompletnu rezoluciju promjena ST segmenta indicirana je invazivna obrada unutar 24 sata. Ukoliko se u takvih bolesnika prilikom procedure utvrdi okluzija koronarne arterije, indicirana je intervencija s reperfuzijom ako su se tegobe pojavile prije manje od 48 sati. U protivnom nema koristi od intervencije, a ostaje potencijalna šteta od komplikacija intervencijskog liječenja (32).

1.3.5.2. Fibrinoliza

Kada govorimo o fibrinolizi kao izabranoj metodi reperfuzije, preporučaju se fibrin-specifični agensi (tenekteplaza, alteplaza ili reteplaza) i to odmah po dijagnozi STEMI infarkta (moguće i u prehospitalnim uvjetima). Odmah po fibrinolizi preporuča se transfer u PCI centar te hitna PCI u infarktima kompliciranim akutnim srčanim popuštanjem ili kardiogenim šokom. Takozvana spašavajuća (engl. *rescue*) PCI je nužna u neuspjele fibrinolize definirane neadekvatnom rezolucijom elevacije ST segmenta (manje od 50% unutar 60 do 90 minuta) te u hemodinamske destabilizacije, malignih poremećaja ritma ili pogoršanja simptoma i znakova ishemije. U uspješne fibrinolize PCI se preporuča unutar 24 sata od fibrinolize (32).

1.3.5.3. Adjuvantna farmakoterapija

1.3.5.3.1 Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Rutinska upotreba inhibitora glikoproteina IIb/IIIa nije se pokazala učinkovitom, kako u predbolničkoj fazi liječenja tako i tijekom intervencije. Upotreba ovih preparata rezervirana je za izlaznu strategiju ukoliko se utvrde veće količine trombotskih masa u koronarnom sustavu te u sporom ili odsutnom koronarnom protoku, iako navedeno nije potkrijepljeno dokazima.

1.3.5.3.2 Antikoagulantna terapija

Antikoagulantna terapija je indicirana u obje reperfuzijske strategije kao i u konzervativnom obliku liječenja. U slučaju invazivne strategije u obzir dolazi liječenje nefrakcioniranim heparinom, enoksaparinom i bivalirudinom, dok se terapija fondaparinuksom pokazala inferiornom i ne treba je primjenjivati. Terapija je indicirana preproceduralno, dok postproceduralno nije potrebna, odnosno propisuje se shodno drugim indikacijama (prevencija tromboembolije, fibrilacija atrija i slično). Prilikom liječenja fibrinolizom antikoagulantna terapija je indicirana tijekom najmanje 48 sati, optimalno tijekom čitave hospitalizacije, odnosno do 8 dana. U obzir dolaze nefrakcionirani heparin, enkosaparin i fondaparinuks, dok bivalirudin nije dovoljno testiran pogotovo uz fibrin-specifične fibrinolitike. U konzervativno liječenih bolesnika preporuča se terapija fondaparinuksom do kraja bolničkog liječenja (32).

1.3.6. Kronična terapija

Dvojna antiagregacijska terapija u bolesnika liječenih primarnom PCI preporuča se u trajanju od 12 mjeseci. Iznimno, u bolesnika s izrazito povišenim rizikom krvarenja, može se preporučiti kraće vrijeme liječenja, no ne kraće od šest mjeseci. Bolesnicima liječenim samo fibrinolizom dvojna antiagregacijska terapija klopidogrelom preporuča se u trajanju od najmanje mjesec dana, najdulje do godine dana. Prilikom konzervativnog liječenja, dvojna antiagregacijska terapija također klopidogrelom preporuča se u trajanju od godine dana (32).

1.3.6.1. Statini

Uloga statina u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnog morbiditeta dobro je dokazana. Statinsku terapiju je potrebno započeti odmah i u najvišoj tolerabilnoj dozi. Najveći obim dokaza u sekundarnoj prevenciji postoji za atorvastatin. Ciljevi sekundarne prevencije su pad vrijednosti LDL kolesterola na razinu manju od 1,8 mmol/L odnosno ukoliko je početna vrijednost niža od 3,5 mmol/L pad vrijednosti za 50%. Kontrolni lipidogram se preporuča učiniti za 4 do 6 tjedana. U svrhu kontrole nuspojava, potrebno je učiniti analizu

aminotransferaza i CPK te klinički pregled za 10 do 12 tjedana. U bolesnika koji ne toleriraju statine ili koji uz maksimalnu dozu statina nisu postigli ciljne vrijednosti LDL kolesterola, preporuča se dodati ezetimib u terapiju (32).

1.3.6.2. Blokatori beta-adrenergičnih receptora – beta-blokatori

Studije primjene iv. metoprolola u ranoj fazi STEMI infarkta pokazale su značajnu redukciju u veličini infarkta mjerenu magnetskom rezonancijom i veću ejekcijsku frakciju nakon šest mjeseci te statistički nesignifikantan trend ka redukciji velikih kardiovaskularnih zbivanja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Event* – MACE) nakon dvije godine. Shodno navedenom smjernice ESC-a iz 2017. godine preporučuju da primjenu iv. beta-blokatora u ranoj fazi STEMI infarkta liječenih primarnom PCI, u odsutnosti kontraindikacija, treba razmotriti (engl. *should be considered*, razina dokaza IIa, A) (32).

Korist od dugoročne primjene beta-blokatora u bolesnika sa STEMI infarktom dobro je dokazana, no većina dokaza potječe iz vremena prije reperfuzijskih strategija. Nekonzistentni podatci postoje za bolesnike s uspješnom reperfuzijom i očuvanom sistoličkom funkcijom, no u dijelu podataka dobivenih iz registara postoje dokazi o koristi beta-blokatora u navedenoj skupini bolesnika. Nakatani i suradnici (46) su takvu korist utvrdili samo za bolesnike s povišenim rizikom za recidiv koronarnog incidenta, određenog prema ocjenskoj ljestvici Svjetskog registra akutnih koronarnih događaja (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events* - GRACE).

Danas se dugoročna primjena beta-blokatora preporuča svim bolesnicima nakon STEMI infarkta, uz posebno naglašenu korist u bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem i reduciranom ejekcijskom frakcijom. Ne postoje studije koje bi analizirale preporučeno trajanje terapije beta-blokatorima (32).

1.3.6.3. Blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i angiotenzinskih receptora II

Od studije ISIS-4 (engl. *Fourth international study of infarct survival*, 1995) objavljene u Lancetu (47), u bolesnika hospitaliziranih zbog sumnje na infarkt miokarda, u kojem je na gotovo 60.000 bolesnika utvrđena redukcija smrtnosti za 7% unutar 5 tjedana uz kaptopril, ACE inhibitori se pojavljuju u svim preporukama o ishemijskoj bolesti srca. Slično kao i kod beta-blokatora, najveća korist je utvrđena za bolesnike visokog rizika za recidiv koronarnog incidentna, kao i za bolesnike sa sindromom kroničnog srčanog popuštanja i/ili sniženom ejekcijskom frakcijom. Liječenje ACE inhibitorom preporuča se uvesti prvog tjedna nakon infarkta. Bolesnicima koji ne toleriraju ACE inihibitore nužno je propisati blokatore angiotenzinskih receptora tipa II (32).

1.3.6.4. Ostala terapija

Blokatore mineralokortikoidnih receptora nužno je propisivati shodno smjernicama za kronično popuštanje srca. Studija REMINDER (engl. *Impact Of Eplerenone On Cardiovascular Outcomes In Patients Post Myocardial Infarction*, 2014) (48) u bolesnika sa STEMI infarktom bez srčanog popuštanja pokazala je redukciju kompozitnog ishoda uz eplerenon, no za sada ESC u smjernicama iz 2017. preporuča ordiniranje mineralokortikoida samo u bolesnika s ejekcijskom frakcijom nižom od 40% te sindromom srčanog popuštanja (32).

1.3.7. Ishodi

Ishod STEMI infarkta primarno je određen reperfuzijskom strategijom. Recentni podatci su relativno uniformni i ukazuju na bolničku smrtnost manju od 5% u bolesnika liječenih primarnom PCI u akutnoj fazi STEMI infarkta u bolnici sa sveučilišnim statusom (engl. *teaching hospital*) (49). Prijavljeni jednogodišnji mortalitet je nešto veći, no uglavnom manji od 10%, kao npr. u meta-analizi Pancholyja i suradnika na oko 70.000 bolesnika (50) u kojem je jednogodišnja smrtnost žena bila 8,8%, a muškaraca 5,5% (nakon ujednačavanja skupina jednogodišnji mortalitet se nije razlikovao). Tran i suradnici 2017. godine prijavljuju bolničku

smrtnost od 10,6% u kanadskih bolesnika liječenih samo fibrinolizom (51). Slične brojke prijavljuju i drugi autori dok u bolesnika liječenih invazivno nakon fibrinolize smrtnost doseže gotovo razine kao u primarno intervencijskoj strategiji (u istoj studiji 4,6%).

Podatci o konzervativnom tretmanu nisu konzistentni, dok arhivski podatci o smrtnosti od 20 do 25% u današnje vrijeme moderne farmakoterapije, mjera intenzivne medicine i višestrukih opcija mehaničke potpore srcu vjerojatno nisu realni. Tran i suradnici prijavljuju nekorigiranu (engl. *unadjusted*) smrtnost od 16,3% za bolesnike liječene isključivo konzervativno (51). Približnu procjenu značaja invazivnog pristupa možemo naći u radu Yudija i suradnika iz 2016. godine u kojem je bolnička i jednogodišnja smrtnost bolesnika starijih od 85 godina uz invazivni pristup bila 13,3% odnosno 22,2%, a uz konzervativni pristup 32,1% odnosno 57,1% (52). Također, Peiyuan i suradnici su analizirali pristup bolesnicima starijim od 75 godina te su utvrdili razine bolničke smrtnosti od 7,7%, 15,0%, 19,9% za bolesnike liječene primarnom PCI, fibrinolizom i konzervativno (53).

1.3.7.1. Predskazatelji ishoda ishemijske bolesti srca

Predskazatelji kratkoročnog i dugoročnog ishoda liječenja bolesnika s ishemijskom bolesti srca bili su predmet brojnih istraživanja. Više angiografskih, kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih pokazatelja našlo je svoju primjenu u modelima stratifikacije rizika za neželjeni ishod nakon STEMI infarkta. Spomenimo za sada samo neke: TIMI ocjenska ljestvica u STEMI infarktu (54), GRACE model rizika u akutnom koronarnom sindromu (55), Zwolle (56) i CADILLAC (57) ocjenske ljestvice u bolesnika liječenih primarnom PCI. Od laboratorijskih pokazatelja, statističku značajnost su postigli troponin, CPK, pokazatelji bubrežne insuficijencije, CRP, hemoglobin, broj leukocita, određeni pokazatelji morfologije trombocita (58). CPK se i u vrijeme primarne PCI može koristiti kao surogatni biljeg opsega kardiomiocitne nekroze i to poglavito njegova vršna vrijednost (59). Prediktivna vrijednost CRP-a u NSTEMI (60) i STEMI infarktu (61) na dugoročni ishod (dvije godine) dobro je

dokumentirana. U posljednjem citiranom radu Ortolani i suradnici utvrdili su da je vrijednost visokosenzitivnog CRP-a viša od 3,0 mg/dL povezana s višim bolničkim i dvogodišnjim mortalitetom te incidencijom reinfarkta.

Iako je nalaz sporog koronarnog protoka kontrastnog sredstva (engl. *slow-flow*) kao i odsutnog koronarnog protoka (engl. *no-reflow*) nakon otvaranja infarktom zahvaćene koronarne arterije učestala pojava, njegova etiopatogeneza nije do kraja razjašnjena (62). Dobro je dokumentiran njegov klinički značaj, odnosno utjecaj na dugoročni ishod bolesti (39). Brosh i suradnici utvrdili su statistički značajno viši šestomjesečni mortalitet (12,5% naprema 4.3%, p = 0.04) u bolesnika s fenomenom odsutnog koronarnog protoka.

Prediktivna vrijednost razina ili aktivnosti PAI-1 u bolesnika s akutnim STEMI infarktom liječenim primarnom PCI tek je djelomično analizirana i to uzimajući u obzir kratkoročni ishod bolesti. Utjecaj na dugoročni ishod bolesti nije do sada analiziran.

1.4. Inhibitor aktivatora plazminogena 1

1.4.1. Serpini

Inhibitor aktivatora plazminogena-1 član je obitelji inhibitora serinskih proteaza, serpina (63). Serpini su dobili ime prema prvom otkrivenom enzimu te super obitelji koji je djelovao na serinsku proteazu nalik kimotripsinu (engl. ***ser****ine* ***p****rotease* ***in****hibitor* – serpin) (64). U vrijeme otkrivanja inhibitora aktivatora plazminogena (PAI), cirkulirajući PAI dobio je naziv PAI-1, intracelularni PAI-2 (primarno u sastavu leukocita, stanica placente), a PAI-3 je identificiran kao inhibitor proteina C (63). Ostali pripadnici serpinske superfamilije su antitrombin, α2-antiplasmin i inhibitor α1-proteaze. Godina 1999. i 2005. provedena je korekcija nomenklature serpina prema kojoj PAI-1 ima novo ime: SERPINE1 (65), no naziv PAI-1 je i dalje u rutinskoj upotrebi u kliničkom radu.

1.4.2. Građa, funkcija i ligandi PAI-1

PAI-1 je jednolančani glikoprotein molekularne težine oko 50.000 izgrađen od 379 aminokiselina (63). U plazmi se može vezati na vitronektin (66). U svojoj strukturi ne sadrži disulfidne veze zbog čega je izložen konformacijskim promjenama pa je u cirkulaciji dostupan u tri oblika: aktivnom, inaktivnom i latentnom (67). Nakon sekrecije u aktivnom obliku, PAI-1 brzo i lako prelazi u latentni neaktivni oblik konformacijskom promjenom koja štiti reaktivni centar jednom molekularnom petljom. Reaktivacija latentne forme također se jednostavno odvija pod utjecajem negativno nabijenih fosfolipida. Razgradnja u neaktivni oblik odvija se tijekom inhibicije serinske proteaze, zbog čega se PAI-1 ali i ostali serpini nazivaju *samoubilačkim inhibitorima* (engl. *suicide inhibitor*), jer u tijeku vlastitog djelovanja postaju neaktivni (68). U slobodnom obliku PAI-1 je aktivan mnogo kraće (do 10 min) nego kada je vezan za vitronektin ili kada se nalazi u izvanstaničnom matriksu, kad mu aktivnost produljuje 10 puta.

Njegova vrijednost u plazmi prati dnevni ritam s porastom tijekom jutra, padom u poslijepodnevnim satima i ponovnim porastom u večernjim satima (69). PAI-1 izlučuju endotelne stanice i trombociti, u određenim uvjetima i neke druge stanice (adipociti). Stvaranje je stimulirano u patološkim procesima kao što su upala i tromboza i to pod utjecajem angiotenzina II, čimbenika rasta, IL-1β, faktora nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor* α - TNF- α) te osobito TGF-β. Zalihe TGF-β nalaze se u α-granulama trombocita te se pod njegovim utjecajem augmentira transkripcija PAI-1 u stanicama. Povratna sprega ovog mehanizma je aktivacija TGF-β od strane aktivatora plazminogena urokinaznog tipa (engl. *Urokinase-Type Plasminogen Activator* - uPA) čime se povećava izlučivanje PAI-1 i time inhibira aktivnost uPA. Ova sprega djeluje na staničnoj razini i u izvanstaničnom matriksu (63).

Trombociti su stanice s najvećim zalihama PAI-1 (također u α-granulama) i to u latentnom obliku. Nakon aktivacije i agregacije, oslobađaju PAI-1 koji se potom veže na fibrin. Time se objašnjava otpornost tromba bogatih trombocitima na endogenu fibrinolizu (63).

1.4.2.1. Aktivatori plazminogena

PAI-1 glavni je inhibitor aktivacije plazminogena. Završno djelovanje ostvaruje ireverzibilnom inhibicijom dviju serinskih proteaza:

- tPA koji je cirkulirajući enzim, aktivira se u prisutnosti fibrina, osnovno djelovanje mu je kataliziranje konverzije plazminogena u plazmin,
- aktivatora plazminogena urokinaznog tipa čije je djelovanje ograničeno na stanice i izvanstanični matriks, učinak na plazminogen mu je jednak učinku tPA (63).

Putem ova dva efektora PAI-1 se upleće u inhibiciju trombolize na cirkulirajućoj i lokalnoj odnosno staničnoj razini.

Osim aktivatora plazminogena, PAI-1 se može vezati na proteine izvanstaničnog matriksa i na *scavenger* receptore makrofaga.

1.4.2.2. Plazmin

Konačni efektor ove inhibicijsko-aktivacijske kaskade, plazmin, također je serinska proteaza. Nastaje aktivacijom iz zimogena plazminogena kojeg izlučuje jetra. Plazminogen u cirkulaciji poprima konformacijski zatvoren oblik te se ne može aktivirati, a vezanjem za ugrušak (fibrin) ili receptor plazminogena na stanici konformacija se otvara te se aktivacija u plazmin može odviti i to putem više sistema: u aktivaciji putem tPA kao kofaktor se koristi fibrin, putem uPA kao kofaktor služi receptor uPA, a osim navedenih, aktivaciju može katalizirati i kalikrein i koagulacijski faktor XII.

Osnovno djelovanje plazmina je razgradnja fibrina na njegove topive razgradne produkte. Time slabi fibrinska mreža tromba, odnosno čitav tromb se fragmentira, pregrađuje ili u potpunosti

otapa. Tijekom razgradnje fibrina, na mjestima djelovanja plazmina nastaju nova i brojnija mjesta podobna za vezanje plazminogena čime se kaskada fibrinolize povećava (67).

Plazmin sudjeluje u proteolizi i drugih sustava: razgradnji izvanstaničnog matriksa aktiviranjem kolagenaza, aktivan je u embriogenezi, migraciji stanica, tkivnom remodeliranju, zarašćivanju rana, angiogenezi, upali, onkogenezi, djeluje na neke elemente sustava komplementa, u predovulacijskoj fazi djeluje u slabljenju pokrova Graafovog folikula (67). Osim fibrina, supstrat u proteolizi su mu fibronektin, trombospondin, laminin i vWF (70). Aktivnost plazmina, osim u predaktivacijsko vrijeme, ograničena je njegovom razgradnjom enzimima α2-makroglobulinom i α2-antiplazminom.

1.4.2.3. Funkcija i klinički značaj PAI-1

Nakon aktivacije i agregacije, trombociti izlučuju PAI-1 i na taj način sprječavaju brzu lizu novonastalog tromba. Kada se u *in vitro* uvjetima trombotska masa izloži djelovanju protutijela na PAI-1, endogeni fibrinolitički procesi zaustavljaju ekstenziju tromba. U stanjima urođenog deficita PAI-1 razvija se hemoragijska dijateza zbog nedostatka protuteže endogenoj fibrinolizi (71). Stvaranje tromba je održano, no ugrušak se brzo lizira zbog slobodne i neograničene aktivnosti plazmina (aktiviranog utjecajem tPA). Spontana krvarenja su rijetka, ali umjereno teška krvarenja u koljenski ili lakatni zglob, epistakse i krvarenja iz desni mogu se provocirati blagom traumom. Uobičajena su dugotrajna krvarenja nakon kirurškog zahvata, a također menstrualna krvarenja mogu biti obilna (71).

Stanja s povišenim vrijednostima PAI-1 za posljedicu imaju sniženu endogenu fibrinolitičku aktivnost, time i povećanu stabilnost fibrinske mreže/tromba te veću sklonost ekstenziji tromba. Preneseno u kliničko razmišljanje, povišene vrijednosti PAI-1 rezultiraju učestalijim trombogenim incidentima. Postoje podatci koji potvrđuju ovaj navod u dubokoj venskoj trombozi (72), moždanom udaru (73) i infarktu srca (74). U posljednjem su Thögersen i suradnici utvrdili povišene masene razine PAI-1 u bolesnika koji su u prospektivnom praćenju

razvili prvi infarkt miokarda, međutim razlike su statistički značajne samo u univarijatnoj analizi. U multivarijatnoj analizi PAI-1 je izgubio statističku značajnost predikcije razvoja infarkta miokarda. Thompson i suradnici povezali su pojavnost infarkta srca i iznenadne srčane smrti s nizom koagulacijskih pokazatelja, no PAI-1 nije dosegao razinu statističke značajnosti nakon korekcije za sve relevantne čimbenike (75).

1.4.3. Genetske varijante

Gen koji kodira PAI-1 smješten je na dugom kraju kromosoma 7, sadrži 9 eksona i 8 introna. Dobro je poznat i opisan genetski polimorfizam promotorske regije naziva 4G (divlji tip se naziva 5G). Riječ je o deleciji gvanina na poziciji -675 u odnosu na transkripcijski početak. Obje verzije sadrže vezno mjesto za aktivator transkripcije, no 5G varijanta ima i vezno mjesto za represor transkripcije, koji 4G varijanti nije funkcionalan (76). Stoga je u osoba s 4G/4G i 4G/5G genotipom povišena transkripcijska aktivnost gena za PAI-1 što rezultira višim vrijednostima PAI-1, a time i višom aktivnosti (77). Varijante su česte, jedno od istraživanja je evidentiralo 32,4% 4G/4G, 49,5% 4G/5G i 18,1% 5G/5G varijanti (78). Provedena su brojna istraživanja u području genetskih varijanti PAI-1 promotora i kliničkih posljedica, no zaključci pojedinačnih studija su nekonzistentni. U meta-analizi Zhanga i suradnika, u kojoj su analizirane 72 studije s 23,557 slučajeva i 21,526 kontrola, potvrđena je povezanost 4G varijante s pojavnošću koronarne bolesti (77). Može se zaključiti da genetska varijabilnost vodi u različitu koncentraciju PAI-1, time i aktivnost, a ne i različitu funkciju PAI-1 kao molekule. Stoga u karakterizaciji bolesnika nije presudno poznavanje genotipa promotorske regije, već vrijednost aktivnosti PAI-1.

1.4.4. PAI-1 i bolesnici sa STEMI infarktom liječenim primarnom PCI

Pretraživanje relevantnih medicinskih baza podataka otkriva dvije reference koje ispituju prognostički značaj PAI-1 u bolesnika s akutnim STEMI infarktom liječenih primarnom PCI te jednu referencu u kojoj modalitet liječenja nije naveden. Za prijedlog ove studije ključan je

kratki izvještaj Colleta i suradnika koji su analizirali prediktivnu vrijednost među ostalim i PAI-1 na kratkoročni ishod bolesnika s akutnim infarktom srca (79). Vrijednost PAI-1 analizirali su pri prvom javljanju liječniku i 24 sata nakon početka liječenja. Studija je uključila dvije kohorte s ukupno 153 bolesnika: bolesnike s početkom tegoba u razdoblju kraćem od 12 sati i bolesnike s tegobama unutar 48 sati. Penetracija invazivnog liječenja bila je 77%, dok je 7 bolesnika (5%) uključenih u studiju imalo uredan koronarogram. Zaključak autora je da u multivarijatnom modelu samo porast PAI-1 i loš protok na finalnom koronarogramu predviđaju smrtni ishod unutar 30 dana (zajednički podatci za obje skupine).

Van Dreden i suradnici ispitivali su prognostički značaj više koagulacijskih pokazatelja na dvomjesečni ishod liječenja akutnog infarkta srca (80). Radilo se o prospektivnom istraživanju parova (engl. *case-control study*). U glavnu skupinu bilo je uključeno 46 bolesnika, dok je kontrolna skupina sadržavala 34 ispitanika bez vaskularnih bolesti. Nije učinjena distinkcija prema tipu srčanog udara (STEMI/NSTEMI), a podatci o modalitetima liječenja nisu prezentirani, što su velike zamjerke ovoj studiji. U zaključku, vrijednost PAI-1 nije predviđala smrtni ishod nakon 2 mjeseca. Verificirana je statistički značajna razlika u vrijednosti PAI-1 između „zdravih" ispitanika i bolesnika s infarktom srca. Omjer tPA/PAI-1 bio je značajno niži u skupini bolesnika s lošim ishodom.

Inoue i suradnici analizirali su bolesnike s akutnim STEMI infarktom liječenih primarnom PCI (81). Cilj studije bio je analizirati prediktivnu vrijednost PAI-1 na razvoj restenoze u stentu. U studiju je uključeno ukupno 66 bolesnika. Bolesnici s težim kliničkim slikama i komplikacijama nisu bili uključeni u studiju. Razdoblje praćenja trajalo je 6 mjeseci. Zaključak studije bio je da povišena vrijednost PAI-1 tri sata nakon PCI ima protektivni učinak na razvoj restenoze.

U relevantnoj medicinskoj literaturi nema studije koja bi analizirala prediktivnu vrijednost PAI-1 u bolesnika s akutnim STEMI-jem liječenih primarnom PCI na dugoročni ishod (dulji od 6 mjeseci) bolesti.

Pregled literature otkriva jednu referencu koja korelira fenomen sporog koronarnog protoka u bolesnika liječenih primarnom PCI u akutnom koronarnom sindromu s vrijednosti PAI-1 (82). Demircan i suradnici analizirali su 58 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Dokazali su korelaciju između vrijednosti PAI-1 i jednog od pokazatelja sporog koronarnog protoka. Zamjerka studije je jedno mjerenje PAI-1, pokazatelja koji ima znatnu dnevnu varijabilnost. Studija koja bi analizirala sličnu korelaciju u bolesnika sa STEMI-jem do sada nije objavljena.

1.4.5. Analitička metoda

Za određivanje aktivnosti PAI-1 u ovoj studiji korišten je komercijalni test Berichrom PAI (Siemens, Marburg, Njemačka) na analizatoru BCS XP (Siemens, Marburg, Njemačka) uz originalni protokol proizvođača. Ova metoda spada u rutinske pretrage lokalnog laboratorija, dok determinacija razine antigena PAI-1 nije etablirana. Aktivnost PAI-1 odražava aktivnu komponentnu PAI-1, proteina koji promjenom konformacije, odnosno 3D strukture višestruko mijenja brzinu djelovanja. Stoga mjerenje aktivnosti za razliku od mjerenja razine antigena PAI-1 bolje odražava funkcionalnu sposobnost inhibicije aktivatora plazminogena, dakle klinički relevantan fenomen. Mjerenjem u dva navrata s razmakom od 24 sata te analizom dinamike aktivnosti PAI-1 mogu se anulirati cirkadijane i spolne razlike izmjerenih vrijednosti.

1.5. Svrha istraživanja

Spoznaje o PAI-1 sustavu i infarktu miokarda svedene su na analize kratkoročnih ishoda, ispitivanja ograničenih fenomena unutar akutnog koronarnog sindroma te istraživanja pojavnosti bolesti u analizama zdrave populacije. Svrha ovog istraživanja je detaljno ispitati kinetiku vrijednosti PAI-1 aktivnosti prilikom prijema i nakon 24 sata liječenja bolesnika s akutnim infarktom miokarda s ST elevacijom liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.

Analizom povezanosti vrijednosti PAI-1 aktivnosti u dva mjerenja s više kliničkih, angiografskih, laboratorijskih i ehokardiografskih varijabli odrediti će se međusobne korelacije te pokušati detaljnije razjasniti patofiziološki značaj PAI-1 sistema te njegova povezanost s drugim patofiziološkim mehanizmima u ranoj fazi akutnog infarkta miokarda.

Detaljnije će se istražiti povezanost PAI-1 aktivnosti s vršnim razinama kreatin-fosfokinaze i fenomenom sporog koronarnog protoka nakon intervencije na infarktom zahvaćenoj koronarnoj arteriji.

Ključni dio istraživanja analiza je prediktivne vrijednosti aktivnosti PAI-1 u akutnoj fazi infarkta miokarda na kratkoročni, srednjeročni i dugoročni ishod liječenja, pri čemu će se analizirati smrtnost, pojavnost moždanog udara, recidiva infarkta miokarda i sindroma nestabilne angine pektoris.

Ovakva analiza doprinijela bi shvaćanju važnosti PAI-1 sistema u infarktu miokarda. Ovisno o rezultatima, to bi moglo potaknuti daljnja istraživanja sa svrhom otkrivanja eventualne uzročno-posljedične povezanosti utvrđenih korelacija, što bi potaklo ili prekinulo nastavak istraživanja antagonista PAI-1, farmakološke skupine koja je tek u začetku ispitivanja.

2. Hipoteza

Povišena aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena 1 u akutnoj fazi infarkta srca sa ST elevacijom liječenog primarnom perkutanom koronarnom intervencijom povezana je s većim vršnim vrijednostima kreatin-fosfokinaze, fenomenom sporog koronarnog protoka i pojavnošću akutnog koronarnog sindroma, moždanog udara i smrti u razdoblju praćenja od 4 godine.

3. Ciljevi istraživanja

- Odrediti povezanost vršne vrijednosti kreatin-fosfokinaze i inhibitora aktivatora plazminogena 1 u akutnom infarktu miokarda s elevacijom ST segmenta liječenom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.
- Usporediti aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena 1 u bolesnika s fenomenom sporog koronarnog protoka u odnosu na bolesnike u kojih je koronarni protok uredan nakon uspješne koronarne intervencije.
- Odrediti povezanost aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena 1 mjerenog u akutnoj fazi infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta liječenog primarnom perkutanom koronarnom intervencijom sa šestomjesečnim i četverogodišnjim ishodom liječenja.

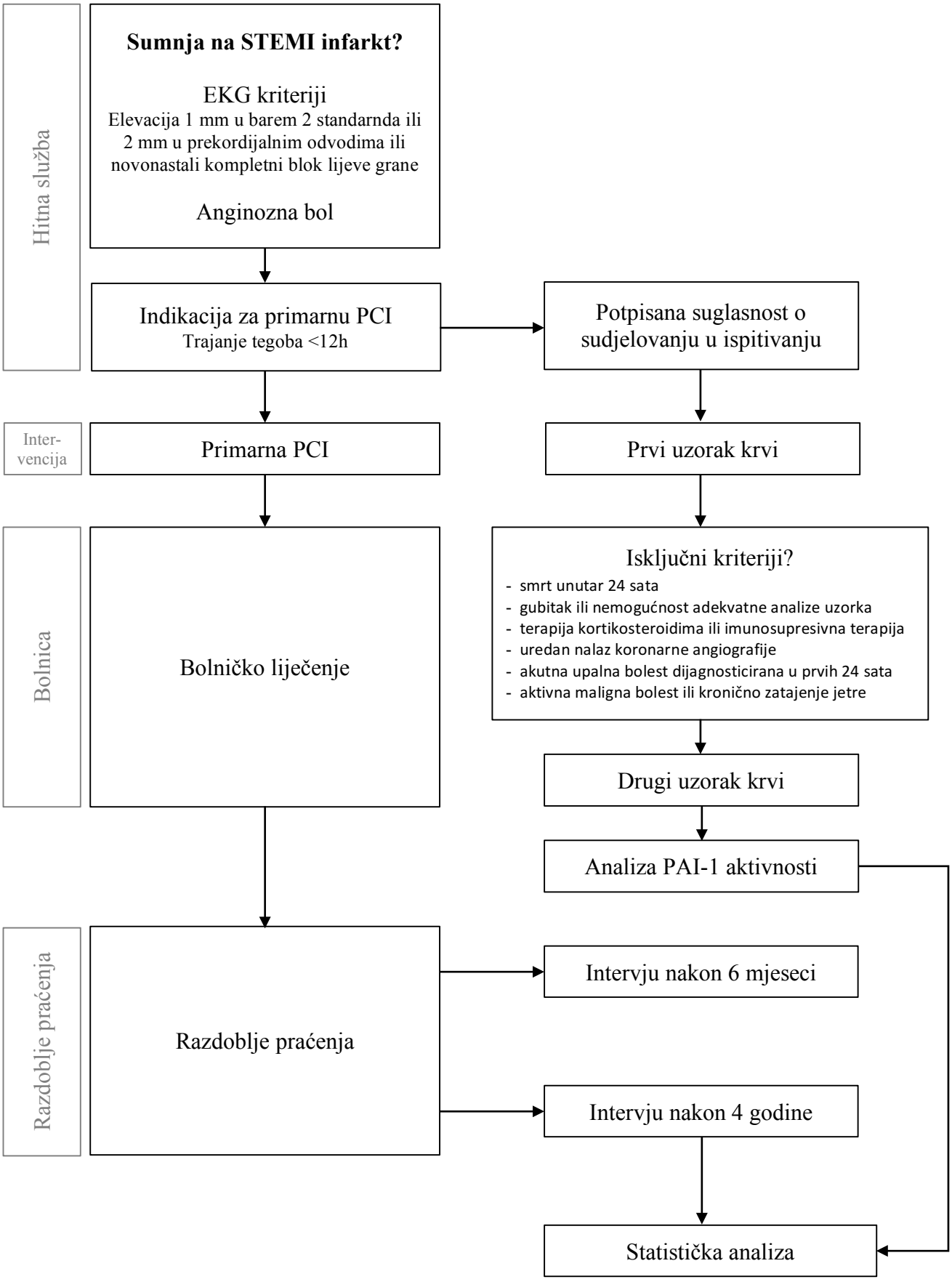
4. Bolesnici i metode

4.1. Projekt «Metabolički sindrom i akutni infarkt miokarda»

U istraživanje su uključeni bolesnici koji su sudjelovali u projektu „Metabolički sindrom i akutni infarkt miokarda“, šifra projekta 108-1080230-0118, glavni istraživač prof. dr. sc. Vjeran Nikolić Heitzler, projekt pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta (započet 2006. godine). U navedeni projekt bili su uključeni bolesnici sa STEMI infarktom liječeni primarnom PCI u periodu od svibnja 2009. do ožujka 2010. godine. Ostali oblici akutnog koronarnog sindroma nisu bili predmet ovog istraživanja zbog duljeg vremena od početka simptoma do prijema u bolnicu i razlika u akutnom liječenju, što znatno utječe na varijabilnost aktivnosti PAI-1.

4.2. Uključni i isključni kriteriji

Uključni i isključni kriteriji prikazani su u obliku dijagrama toka, zajedno s vremenskim odrednicama laboratorijskih analiza i intervjua u razdoblju praćenja.



Dijagram 4.1. Shematski prikaz ispitivanja s uključnim i isključnim kriterijima.

4.3. Uzimanje uzoraka

Bolesnicima s prisutnim svim uključnim kriterijima su u dva navrata vađeni uzorci krvi za analizu PAI-1:

1. prvi put kod dolaska u Laboratorij za kateterizaciju srca KBC-a Sestre milosrdnice,
2. drugi put 24 sata nakon uzimanja prvog uzorka krvi.

Označeni uzorci krvi bili su zaleđeni na -20°C u Zavodu za kliničku kemiju KBC-a Sestre milosrdnice. Naknadno je, a prema analizi isključnih kriterija i prikupljanju adekvatnog broja uzoraka, učinjena analiza aktivnosti PAI-1 testom Berichrom PAI (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka).

4.4. Protokol liječenja

Liječenje se provodilo po uobičajenom protokolu: hitna koronarografija i PCI transfemoralnim putem učinjena je prema indikaciji intervencijskog kardiologa i to odmah po postavljanju dijagnoze akutnog STEMI infarkta, odnosno nakon kontakta s nadležnim kardiologom. Bolesnici u kojih je STEMI dijagnosticiran u sklopu Hrvatske mreže primarne PCI u bolnicama u Sisku i Karlovcu, telefonski su prezentirani dežurnom kardiologu, a po usuglašavanju indikacije za hitnu PCI, bili su transportirani izravno u Laboratorij za kateterizaciju srca Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice.

Perkutanu koronarnu intervenciju učinio je dežurni ili pripravni intervencijski kardiolog, na aparatu Axiom Artis (Siemens AG, München, Njemačka). Nalaz invazivne obrade ispisan je u pismenom obliku te arhiviran u video-obliku na digitalni medij. Tehnika trombaspiracije, doza nefrakcioniranog heparina i eventualna upotreba eptifibatida određene su prema odluci intervencijskog kardiologa. Svi bolesnici bili su liječeni bolus dozom i konsekutivnim dozama aspirina i klopidogrela. Postproceduralno su doze i vrsta niskomolekularnog heparina određene

prema indikaciji nadležnog kardiologa, kao i indikacija za započinjanje i dozu beta-blokatora, ACE inhibitora i statina.

Bolesnicima je rutinski kod prijema učinjena analiza kompletne krvne slike (na aparatu LH 750, Beckman Coulter, Brea, SAD), fibrinogena (BCS XP, Siemens, Marburg, Njemačka), troponina T (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), CPK, lipidograma (ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL i HDL), kreatinina i CRP-a (AU2700, Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka). U nastavku su se konsekutivno ponavljale analize vrijednosti CPK svakih 6 sati sve do prve vrijednosti niže od prethodne te je tako verificirana maksimalna vrijednost CPK. Dijelu bolesnika je učinjena ehokardiografija. Nastup smrti tijekom bolničkog liječenja zabilježen je u relevantnoj dokumentaciji.

4.5. Obilježja bolesnika

Relevantni anamnestički podatci preuzeti su iz povijesti bolesti, gdje ih je zapisao odjelni liječnik u trenutku prijema:

- opći podatci: godina rođenja, spol, podatci o prijemu i otpustu,
- anamnestički podatci o čimbenicima rizika za razvoj koronarne bolesti: pojavnost hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti, pušenja i obiteljske anamneze,
- anamnestički podatci o prethodnim bolestima: prethodna koronarna bolest i revaskularizacije, maligne bolesti, bolesti jetre i alkoholizam,
- anamnestički podatci o kroničnoj medikamentnoj terapiji: metformin, aspirin, klopidogrel, beta-blokatori, ACE inhibitori, statini,
- klinički i elektrokardiografski podatci prilikom prijema: prisutnost srčanog popuštanja i kardiogenog šoka, osnovni ritam, lokalizacija ST elevacije, prisutnost malignih aritmija,

- antropometrijski podatci: tjelesna visina i težina, opseg struka i bokova,
- podatci o medikamentnom liječenju tijekom bolničkog boravka i u trenutku otpusta.

Iz zapisa koronarne angiografske obrade preuzeti su slijedeći podatci:

- vrijeme početka anginozne boli (engl. *pain time*), vrijeme dolaska u prvu medicinsku ustanovu (engl. *door time*) i vrijeme otvaranja koronarne arterije (engl. *balloon time*),
- primijenjena antikoagulantna i antiagregacijska terapija i njihove doze,
- angiografski podatci te podatci o intervenciji.

Od laboratorijskih varijabli preuzeti su slijedeći podatci:

- početni troponin T, CRP, fibrinogen, kreatinin i broj trombocita,
- maksimalni CPK (kako je u Protokolu liječenja navedeno),
- komponente lipidograma (ukupni kolesterol, LDL, HDL i trigliceridi).

Transtorakalna ehokardiografija učinjena je u Laboratoriju za ehokardiografiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice, na aparatu Acuson-Sequoia C 256, Siemens, Marburg, a ejekcijska frakcija lijevog ventrikula određivana je po Simpsonu. Ehokardiografija je rađena od drugog dana boravka do kraja liječenja, ovisno o kliničkom statusu bolesnika. Pretragu je vršio odjelni liječnik, subspecijalist kardiolog.

4.6. Analiza koronarograma

Analiza početnog i završnog koronarograma i karakteristike protoka kontrastnog sredstva kroz arteriju koja je uzrokom akutnog infarkta klasificirana je po kriterijima trombolize u infarktu miokarda:

- TIMI 3 označava uredan koronarni protok,

- TIMI 2 označava djelomičnu perfuziju, tj. odgođen ili usporen protok ali s kompletnim ispunjavanjem distalnih ogranaka arterije kontrastom,
- TIMI 1 označava penetraciju bez perfuzije, tj. spor anterogradni protok s tek djelomičnim protokom kontrasta u distalne segmente koronarne arterije,
- TIMI 0 označava odsutnost koronarnog protoka.

Dijagnoza sporog koronarnog protoka se postavlja ukoliko su ispunjeni slijedeći kriteriji:

- Odsutnost mehaničke opstrukcije nakon PCI (prohodnost lumena veća od 50%);
- TIMI protok 2 ili manji.

Bolesnici s rezidualnom stenozom većom od 50% i TIMI protokom 2 ili manjim isključeni su iz ovog dijela analize.

4.7. Ishodi

Bolnički mortalitet je zabilježen iz dostupne medicinske dokumentacije. Bolesnici koji su otpušteni kontaktirani su u telefonskom intervjuu šest mjeseci nakon otpusta, a potom i nakon razdoblja od 4 godine. Osim u telefonskom intervjuu, pojavnost ishoda je verificirana i u elektronskoj arhivi medicinske dokumentacije.

Tijekom intervjua detektirala se pojavnost i vremenski slijed slijedećih kliničkih događaja:

- Smrt zbog bilo kojeg uzroka;
- Ponovna hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma bez obzira na oblik sindroma (nestabilna angina pektoris, NSTEMI ili STEMI) i bez obzira na modalitet liječenja (konzervativni, invazivni ili fibrinolizom);
- Novonastali moždani udar.

4.8. Analiza aktivnosti PAI-1

Aktivnost PAI-1 determinirana je komercijalnim testom Berichrom PAI (Siemens, Marburg, Njemačka) na analizatoru BCS XP (Siemens, Marburg, Njemačka) prema originalnom protokolu proizvođača. Ova metoda spada u rutinske pretrage lokalnog laboratorija.

Uzorci krvi uzeti su u epruvete s podtlakom tvrtke Becton Dickinson (BD Vacutainer®, Franklin Lakes, NJ, SAD) uz antikoagulans 3,2% Na-citrat. Nakon 10 minuta centrifugiranja na 4000 okretaja uzorci plazme odvojeni su i zaleđeni na -20°C do analize. Aktivnost PAI-1 mjerena je u roku od 4 tjedna od dana uzorkovanja krvi.

Testni reagens sadrži urokinazu, plazminogen i kromogeni supstrat, a reakcija se odvija u tri stupnja. U prvom stupnju urokinaza iz reagensa deaktivira aktivni PAI-1 iz plazme bolesnika, u drugom stupnju ostatna količina urokinaze pretvara plazminogen u plazmin, a u završnom stupnju nastali plazmin odcjepljuje iz kromogenog supstrata p-nitroanilin koji apsorbira na 405 nm. Intenzitet apsorbancije proporcionalan je aktivnosti PAI-1 u uzorku (83). Ovakvim testom se u 266 zdravih odraslih ispitanika utvrdila vrijednost s medijanom od 1,1 U/mL uz raspon od 0,3 do 3,5 U/mL (10. i 90. percentila) (84). Test je neovisan o vrijednostima plazminogena, α2-antiplazmina i fibrinogena. Koeficijent varijacije testa je ispod 4%, mjerni raspon je od 0,01 do 9,20 U/mL, a donja granica osjetljivosti testa je 0,01 U/mL. Rezultati dobiveni ovim testom uspoređeni su s testovima drugih proizvođača uz koeficijente varijacije od 0,89 do 0,95 (84).

4.9. Statistička analiza

Podatci su prikazani tablično i grafički. Analiza normalnosti raspodjele podataka utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom te je shodno dobivenim rezultatima primijenjena odgovarajuća parametrijska i/ili neparametrijska statistička analiza i način prikaza podataka. Kvantitativni podatci prikazani su kroz raspone, aritmetičke sredine i standardne devijacije,

odnosno medijane i interkvartilne raspone u slučajevima neparametrijske raspodjele. Kategorijski podatci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlika između prvog i drugog mjerenja PAI-1 aktivnosti analizirana je Wilcoxonovim testom. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su χ^2 (chi kvadrat) testom. Korelacije su testirane Spearmanovim koeficijentom korelacije, neovisnost povezanosti modelima logističke regresije, dok su ishodi prikazani Kaplan Meierovim krivuljama.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 određene su kao značajne. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA verzija 10.0 (www.statsoft.com).

Prema rezultatima analize snage testa za zavisni t-test (razlika između prosječne vrijednosti PAI na početku i nakon 24 sata) koja je obuhvatila slijedeće pokazatelje: razina značajnosti α=0,05, očekivani učinak veličine dz=0,4 i snaga testa od 95%, u ukupni uzorak je potrebno uključiti 84 ispitanika koji bi se nakon inicijalna dva mjerenja pratili tijekom 48 mjeseci (prema G*Power for Windows, verzija 3.1.5).

5. Rezultati

5.1. Analiza razdoblja bolničkog liječenja

5.1.1. Kliničke osobitosti ispitanika

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 61,1 godinu uz standardnu devijaciju od 12,2 godine i raspon od 35 do 88 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje (kvartilni rasponi 52, 59, 70 godina). Muški spol je bio zastupljeniji s 71,3% bolesnika (62 od 87 ispitanika). Udio bolesnika transferiranih iz bolnica u Sisku i Karlovcu bio je 37,9% (33 od 87 bolesnika s 19 bolesnika (21,8%) iz Siska i 14 bolesnika (16,1%) iz Karlovca. Anamnestički podatci o čimbenicima rizika, komorbiditetu i kroničnoj terapiji navedeni su u Tablica 5.1.

Tablica 5.1. Učestalost čimbenika rizika i komorbiditeta.

Čimbenik rizika ili komorbiditet	Broj (ukupno 87)	Postotak
Hipertenzija	58/87	66,7%
Dislipidemija	54/83*	65,1%
Šećerna bolest	14/87	16,1%
Aktivni pušački status (>5 cigareta dnevno)	42/87	48,3%
Obiteljska anamneza pozitivna za koronarnu bolest	26/79*	32,9%
Anamneza koronarne bolesti	11/87	12,6%
Anamneza prethodne PCI	7/87	8,0%
Anamneza prethodnog infarkta miokarda	9/87	10,3%
Poznata aktivna maligna bolest	0/87	0,0%
Kronična jetrena bolest	0/87	0,0%
Svakodnevna konzumacija alkohola	14/81*	17,2%
Anamnestički podatak o kroničnoj terapiji:		
Metformin	4/87	4,6%
Aspirin	13/86*	15,1%
Klopidogrel	4/87	4,6%
Beta-blokatori	12/83*	14,5%
ACE inhibitori	20/83*	24,1%
Statini	6/86*	7,0%

*izostavljeni su nepotpuni ili dvojbeni podatci; beta blokatori=bisoprolol, karvedilol; ACE inhibitori=ramipril, perindopril

Antropometrijski pokazatelji bili su dostupni za 86 bolesnika. Srednja vrijednost i standardna devijacija tjelesne težine i visine iznosile su 83,0±14,9 kg i 173±8,9 cm te indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Index* – BMI) 27,7±4,0 kg/m^2. Vrijednosti tjelesnih opsega na razini struka i bokova bile su 99,2±13,5 i 100,3±12,7 cm, a omjera opsega struka i bokova 0,99±0,08. Stratifikacijom prema spolu dobiju se slijedeće vrijednosti (prva vrijednost se odnosi na bolesnike ženskog spola, druga na bolesnike muškog spola, izražene su srednje vrijednosti): tjelesna težina 70,6 i 87,8 kg, visina 161 i 177 cm, BMI 26,9 i 28,0 kg/m^2, opseg struka 93,9 i 101,2 cm, opseg bokova 99,5 i 100,6 cm te omjer opsega struka i bokova 0,945 i 1,01.

Srednja vrijednost vremena od početka bolova do prvog medicinskog kontakta (engl. *pain-to-door*) izraženo u minutama iznosila je 177,2 minute uz standarnu devijaciju od 144,5 minuta i kvartilni raspon od 60, 122 i 250 minuta. *Pain-to-door* vrijeme je bilo dulje u žena (213,9 naprema 162,2 minute, p=0,077), u bolesnika bez anamneze koronarne bolesti (186,9 naprema 104,0 minuta, p=0,028), s anamnezom šećerne bolesti (229,8 naprema 167,0 minuta, p=0,475), starijih od 65 godina (227,7 naprema 150,2 minuta, p=0,026) te u bolesnika koji nisu bili transferirani iz drugih bolnica (190,3 naprema 155,5 minuta, p=0,144).

Vrijeme od prvog medicinskog kontakta do otvaranja ciljne arterije u tijeku primarne PCI (engl. *door-to-balloon*) bilo je 71,3 minute uz standardnu devijaciju od 37,6 minuta i kvartilni raspon 48,75, 60 i 85 minuta. *Door-to-balloon* vrijeme u bolesnika transferiranih iz bolnica u Sisku ili Karlovcu bilo je 100,2 minute i u 89,7% bolesnika bilo je unutar 120 minuta, dok je isto vrijeme za bolesnike s područja u nadležnosti KBC Sestre milosrdnice bilo 55,2 minute (statistički značajno kraće nego za transferirane bolesnike, p<0,0001) te je u 75,0% bolesnika bilo unutar 60 minuta.

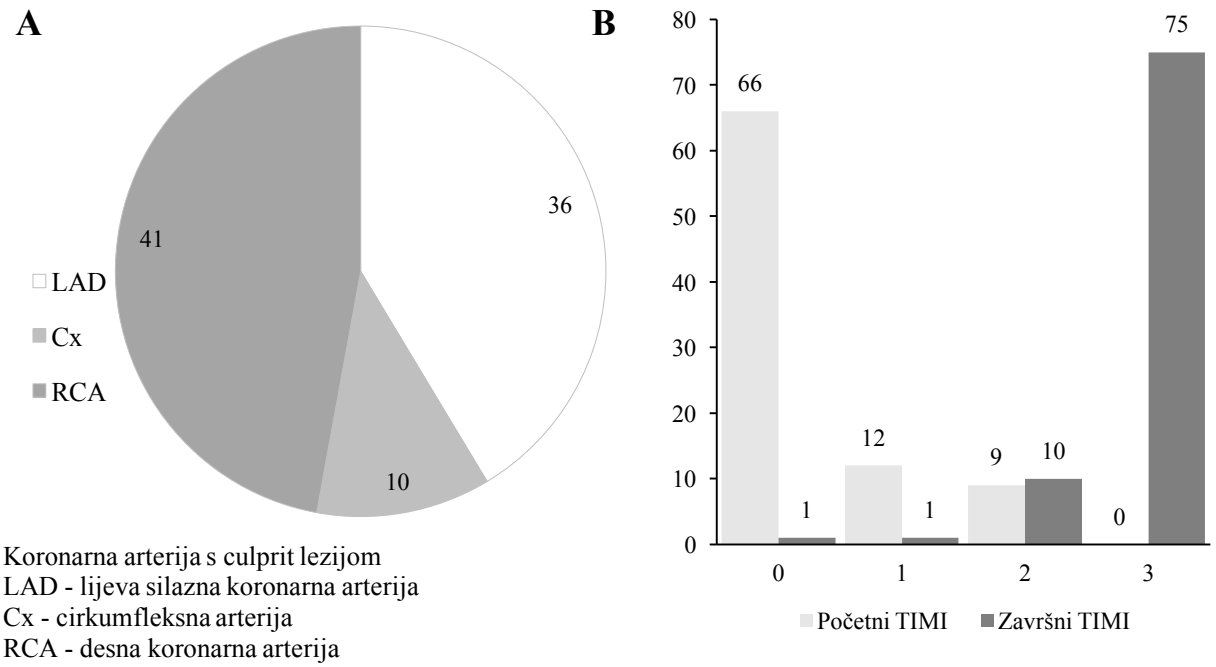
U 34 bolesnika (39,1%) radilo se o elektrokardiografski jasnom infarktu prednje stijenke miokarda. Tijekom hospitalizacije su se u 9 bolesnika (10,3%) utvrdili simptomi i znakovi srčanog popuštanja, u jednog bolesnika (1,1%) izolirani plućni edem (bez kardiogenog šoka) te

u 3 bolesnika (3,4%) kardiogeni šok. Ventrikulska fibrilacija u preproceduralnom i intraproceduralnom razdoblju zabilježena je u 11 bolesnika (12,6%), dok je novonastala fibrilacija atrija registrirana u 4 bolesnika (4,7%) tijekom bolničkog liječenja.

5.1.2. Karakteristike koronarnog angiograma

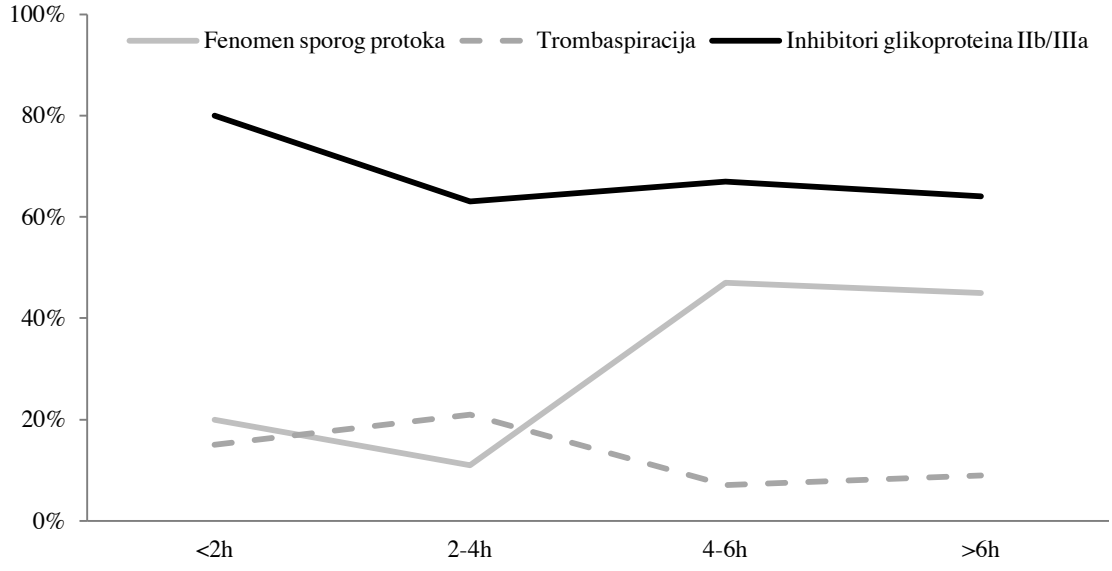
U 51 bolesnika (58,6%) radilo se o višežilnoj bolesti. Akutni STEMI infarkt bio je prouzročen u 2 bolesnika trombozom u stentu (2,3%). Na slici 5.1. prikazana je distribucija ciljnih lezija infarkta prema zahvaćenim koronarnim arterijama, kao i distribucija početnog i završnog TIMI protoka. Fenomen sporog koronarnog protoka utvrđen je u 23 bolesnika (26,4%), a fenomen odsutnog koronarnog protoka unatoč intervencijom otvorenoj koronarnoj arteriji u jednog bolesnika (1,1%). Trombaspiracija se koristila prema odluci intervencijskog kardiologa te je primijenjena u 12 bolesnika (14,0%). U 83 bolesnika intervencija je završena postavljanjem stenta (95,4%), dok je u 4 bolesnika intervencija završena bez postavljanja stenta. Od navedena 4 bolesnika u jednom navratu je trombaspiracijom te upotrebom inhibitora glikoproteina IIb/IIIa postignuta optimalna reperfuzija bez rezidualne stenoze, dok se u preostala 3 bolesnika isti učinak postigao nakon PTCA. Ti bolesnici su u prosjeku bili stariji 10 godina od preostalih ispitanika, početni TIMI protok im je bio niži (0,25 naprema 0,35).

Učestalosti fenomena sporog koronarnog protoka, primjene metode trombaspiracije i inhibitora glikoproteina IIb/IIIa ovisno o *pain-to-door* vremenu prikazane su na slici 5.2.



Koronarna arterija s culprit lezijom
LAD - lijeva silazna koronarna arterija
Cx - cirkumfleksna arterija
RCA - desna koronarna arterija

Slika 5.1. Distribucija ciljnih lezija prema koronarnim arterijama (A) te početnog i završnog TIMI protoka (B)



Slika 5.2. Distribucija fenomena sporog koronarnog protoka (%), primjene trombaspiracije (%) i inhibitora glikoproteina IIb/IIIa (%) u ovisnosti o vremenu od početka boli do dolaska po prvu medicinsku pomoć (engl. *pain-to-door*). Zabilježen je trend prema kojem je dulji *pain-to-door* povezan s većom učestalosti fenomena sporog koronarnog protoka (p=0,032), manjom učestalosti primjene metode trombaspiracije (p=0,722) i inhibitora glikoproteina IIb/IIIa (p=0,383)

5.1.3. Vrijednosti laboratorijskih analiza

Vrijednosti laboratorijskih analiza prikazane su u tablici 5.2. Vrijednost troponina T odnosi se na početnu vrijednost mjerenu odmah pri dolasku u KBC Sestre milosrdnice (za bolesnike transferirane iz drugih bolnica radi se o prvom uzorku krvi vađenom u Laboratoriju za kateterizaciju srca, a u bolesnika koji su se prezentirali u hitnoj službi KBC-a Sestre milosrdnice radi se o prvom uzorku krvi vađenom u hitnoj službi KBC-a). U 24 bolesnika (27,6%) iz tehničkih razloga nije bila dostupna vrijednost troponina T, a isto vrijedi i za nalaze lipidograma u 6 bolesnika (6,9%). Navedena metoda uzorkovanja odnosi se na sve laboratorijske vrijednosti osim za CPK gdje je prikazana vršna vrijednost zabilježena tijekom bolničkog liječenja (kako je navedeno u protokolu liječenja).

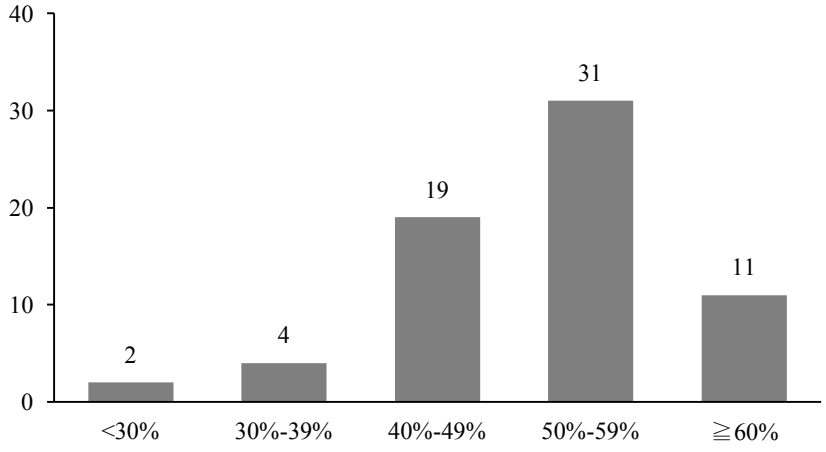
Tablica 5.2. Vrijednosti laboratorijskih analiza.

	Broj uzoraka	**Srednja vrijednost**	**Standarnda devijacija**	**Raspon**	**Percentile 25.-50.-75.**
CRP, U/L	87	4,97	6,29	0,30-41,20	1,60-2,90-5,70
Troponin T, μg/L	64	0,13	0,16	0,00-0,79	0,03-0,09-0,20
Vršni CPK, U/L	87	3212	2234	295-9739	1480-2639-4435
Trombociti, $x10^9$/L	87	241,7	70,9	87-412	192-236-281
Fibrinogen, g/L	87	4,28	1,00	2,10-7,00	3,60-4,10-4,90
Trigliceridi, mmol/L	81	2,06	1,35	0,70-8,20	1,10-1,80-2,40
Kolesterol, mmol/L	81	5,93	1,29	2,90-10,60	5,05-6,00-6,60
HDL, mmol/L	81	1,17	0,27	0,70-1,90	1,00-1,10-1,30
LDL, mmol/L	81	3,91	1,02	1,10-6,90	3,30-4,00-4,45
Kreatinin, μmol/L	87	96,2	20,9	55,0-155,0	80,5-95,0-111,0

CRP=C-reaktivni protein; CPK=kreatin-fosfokinaza; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein

5.1.4. Ehokardiografija

Za 67 bolesnika (77,0%) dostupni su podatci o nalazu ehokardiografije tijekom bolničkog liječenja. Srednja zabilježena vrijednost istisne (ejekcijske) frakcije lijevog ventrikula bila je 50,7% uz standarnu devijaciju od 8,8%, medijan od 50% te najnižu i najvišu vrijednost od 25 i 69%. Bolesnici su svrstani u skupine prema vrijednosti ejekcijske frakcije lijevog ventrikula, raspodjela je prikazana na slici 5.3.



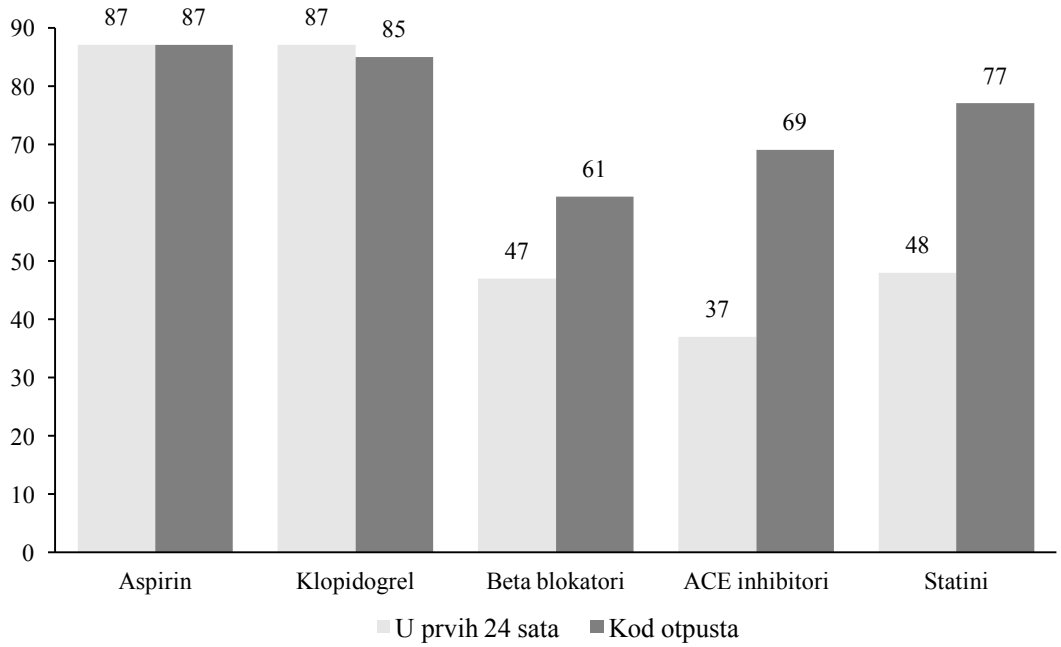
Slika 5.3. Distribucija ejekcijske frakcije lijevog ventrikula

5.1.5. Farmakološka terapija tijekom prva 24 sata i u trenutku otpusta

U 63 bolesnika (72,4%) primijenjeno je liječenje inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa i to isključivo eptifibatidom. Tijekom procedure, svim je bolesnicima ordiniran nefrakcionirani heparin, uz srednju vrijednost od 86,1 U/kg. Nakon zahvata nastavljena je antikoagulantna terapija u 83 bolesnika (95,4%) i to u 62 bolesnika (74,7% od svih bolesnika liječenih antikoagulantnom terapijom) enoksaparinom, a u preostalih 21 bolesnika (25,3%) fondaparinuksom. Tri od četiri bolesnika kojima nije postproceduralno propisana antikoagulantna terapija bili su liječeni eptifibatidom.

Osnovna medikamentna terapija unutar prva 24 sata kao i u trenutku otpusta navedena je na slici 5.4. S obzirom da je u svih bolesnika kao druga komponenta antiagregacijske terapije

primijenjen klopidogrel, u rezultatima se koristi ime klopidogrela umjesto imena farmakološke skupine.



Slika 5.4. Medikamentna terapija unutar prva 24 sata i u trenutku otpusta (naveden je apsolutni broj bolesnika, podatci su dostupni za sve bolesnike). ACE=angiotenzin konvertirajući enzim

Dvojici bolesnika nakon PCI nije ordinirana trajna terapija klopidogrelom, u oba bolesnika radilo se o intervenciji koja je završena bez postavljanja stenta.

Uzimajući u obzir samo bolesnike koji nisu bili transferirani iz drugih bolnica, učestalost propisivanja beta blokatora, ACE inhibitora i statina prilikom otpusta bila je 74,0%, 88,9% i 90,7%.

5.1.6. Trajanje liječenja i bolnička smrtnost

Prosječno zabilježeno trajanje liječenja za bolesnike s područja nadležnosti KBC-a Sestre milosrdnice bilo je 8,1 dana. Bolesnici koji su poslije intervencije bili transferirani u uputne bolnice u Sisku i Karlovcu bili su u prosjeku hospitalizirani 2,1 dan.

Dvoje bolesnika je umrlo tijekom bolničkog liječenja, muškarac u dobi od 53 godine s anamnezom koronarne bolesti, preboljelim infarktom miokarda i anamnezom PCI te žena u

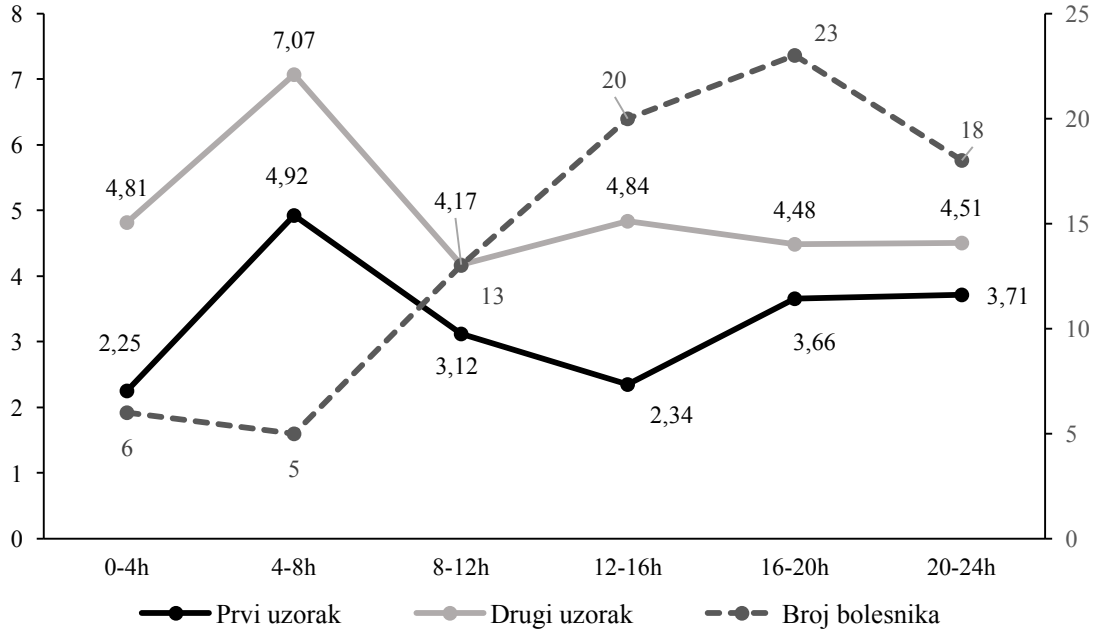
životnoj dobi od 44 godine s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI 35,9 kg/m^2). U oba bolesnika radilo se o prednjem infarktu miokarda s lijevom silaznom koronarnom arterijom kao ciljnom arterijom infarkta. Vršne vrijednosti CPK kao i vrijednosti fibrinogena bile su iznad 90. percentile (8612 i 6989 U/L te 6,0 i 5,6 g/L). U oba bolesnika uz PCI postignut je TIMI 3 protok, no u bolesnika je tijek boravka kompliciran razvojem srčanog popuštanja i kardiogenog šoka (zabilježena je ejekcijska frakcija od 29%), dok je u bolesnice zabilježen novonastali ishemijski moždani udar kao uzrok pogoršanja i kasnije smrti.

U bolesnika transferiranih na završetak liječenja u Sisak i Karlovac nije zabilježen bolnički mortalitet.

5.2. Analiza zabilježenih vrijednosti PAI-1 aktivnosti

Svim bolesnicima uspješno je određena aktivnost PAI-1 u prvom i drugom uzorku. Za prvo, odnosno drugo mjerenje srednja vrijednost bila je 3,25, odnosno 4,71 U/mL uz standardne devijacije od 1,99, odnosno 2,35 U/mL. Navedena razlika srednjih vrijednosti dosegla je razinu statističke značajnosti ($p<0,001$). Najniže zabilježene vrijednosti u oba mjerenja manje su od 0,01 U/mL (donja granica mjerljivosti), dok su najviše u prvom mjerenju 9,10 U/mL, a u drugom iznad 9,20 U/mL (gornja granica mjerljivosti). Kvartilni rasponi prvog uzorka su 1,71 U/mL, 2,90 U/mL i 4,40 U/mL, a drugog 3,10 U/mL, 4,70 U/mL i 6,16 U/mL. Analizirajući prosječan postotni porast vrijednosti PAI-1 aktivnosti dobije se vrijednost od 216,2% uz veliku standardnu devijaciju (783,6%) te minimalnu vrijednost do -99,7%, maksimalnu vrijednost od 5900,0% i kvartilne raspone od 3,6%, 49,52% i 113,9%.

Srednje vrijednosti aktivnosti PAI-1 u prvom i drugom uzorku ovisno o vremenu uzorkovanja, kao i broj bolesnika u pojedinom vremenskom rasponu prikazane su na slici 5.5.



Slika 5.5. Srednje vrijednosti aktivnosti PAI-1 i broj bolesnika prema vremenu uzorkovanja. Na slici se može očitati dnevni ritam srednjih vrijednosti aktivnosti PAI-1 s najvišom aktivnosti u razdoblju od 4 do 8 sati za oba uzorka i padom vrijednosti u narednim intervalima

5.2.1. Korelacije i analize razlika učestalosti

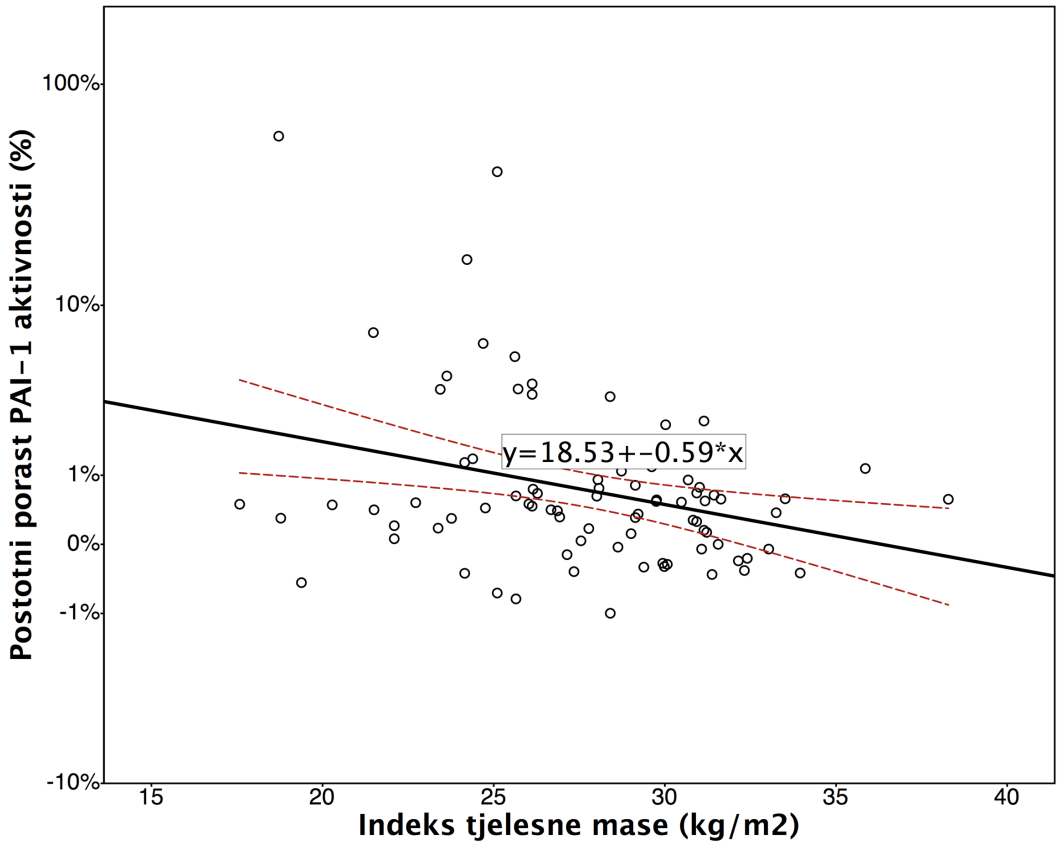
5.2.1.1. Korelacije

Rezultati analize Spearmanovih koeficijenata korelacije ρ (RHO) svih analiziranih kvantitativnih varijabli s aktivnosti PAI-1 u prvom i drugom mjerenju kao i s postotnim porastom prikazani su u tablici 5.3. Razlika između drugog i prvog mjerenja nije korelirala ni s jednom analiziranom varijablom. Ovim testom nije utvrđena korelacija između vršne vrijednosti CPK i PAI-1 aktivnosti.

Tablica 5.3. Spearmanovi koeficijenti korelacije ρ s pripadajućom p vrijednosti kontinuiranih varijabli i aktivnosti PAI-1. Analiza je pokazala statistički značajnu korelaciju antropometrijskih pokazatelja i aktivnosti PAI-1 u prvom uzorku, kao i postotne promjene PAI-1 aktivnosti te korelaciju razine ukupnog kolesterola i HDL kolesterola i aktivnosti PAI-1 u drugom uzorku. Podatci o korelaciji s razlikom između dva mjerenja PAI-1 aktivnosti nisu prikazani, jer ni u jednoj varijabli nije dosegnuta razina statističke značajnosti.

		Aktivnost PAI-1		
		1. uzorak	**2. uzorak**	**Promjena (%)**
Dani liječenja	ρ	0,031	0,012	-0,014
	p	0,774	0,916	0,901
Dob (godine)	ρ	-0,135	0,022	0,107
	p	0,214	0,843	0,326
Pain-to-door (min)	ρ	-0,060	-0,108	-0,022
	p	0,581	0,322	0,842
Door-to-balloon (min)	ρ	0,029	-0,055	-0,072
	p	0,788	0,617	0,508
Nefrakcionirani heparin u sali (jedinice)	ρ	0,170	0,172	-0,052
	p	0,118	0,113	0,634
C-reaktivni protein	ρ	0,078	-0,027	-0,078
	p	0,474	0,805	0,473
Troponin T	ρ	0,036	-0,004	-0,015
	p	0,778	0,978	0,909
Vršna kreatin-fosfokinaza	ρ	-0,005	0,169	0,036
	p	0,966	0,118	0,743
Trombociti	ρ	0,111	0,162	-0,022
	p	0,305	0,134	0,840
Fibrinogen	ρ	0,032	0,024	0,027
	p	0,769	0,825	0,804
Trigliceridi	ρ	0,011	-0,006	-0,083
	p	0,924	0,959	0,461
Kolesterol	ρ	0,119	0,222	-0,090
	p	0,289	**0,046**	0,424
High-density lipoprotein	ρ	0,077	0,334	0,114
	p	0,494	**0,002**	0,311
Low-density lipoprotein	ρ	0,151	0,164	-0,161
	p	0,179	0,144	0,152
Kreatinin	ρ	-0,006	-0,043	-0,054
	p	0,955	0,695	0,624
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	ρ	0,061	-0,095	-0,037
	p	0,621	0,445	0,767
Tjelesna težina	ρ	0,260	0,042	-0,214
	p	**0,016**	0,704	**0,048**
Tjelesna visina	ρ	-0,041	-0,211	-0,117
	p	0,705	0,051	0,284
Indeks tjelesne mase	ρ	0,371	0,164	-0,219
	p	**<0,001**	0,132	**0,043**
Opseg struka	ρ	0,264	0,075	-0,205
	p	**0,014**	0,490	0,058
Opseg bokova	ρ	0,359	0,177	-0,235
	p	**0,001**	0,103	**0,029**
Omjer opsega struka i bokova	ρ	-0,067	-0,146	-0,021
	p	0,540	0,179	0,849

Slika 5.6. prikazuje funkciju korelacije izmjerenog BMI i postotnog porasta aktivnosti PAI-1.



Slika 5.6. Korelacija indeksa tjelesne mase i postotnog porasta aktivnosti PAI-1 u logaritamskom prikazu, s pravcem funkcije

5.2.1.2. Analiza razlika učestalosti

χ^2 testom analizirane su razlike učestalosti kategorijskih varijabli u odnosu na predefinirane dihotomne razine porasta aktivnosti PAI-1 i to kako slijedi:

- PAI-1 aktivnost u prvom uzorku nije razmatrana, jer u ROC analizi nije utvrđena statistički značajna povezanost s ukupnim mortalitetom;
- PAI-1 aktivnost u drugom uzorku podijeljena je na:
    - vrijednosti veće ili manje od 4,35 U/mL; ovakvom podjelom postigne se 83% osjetljivost uz 50% specifičnost u predviđanju ukupne smrtnosti (osjetljiv test),

    - vrijednosti veće ili manje od 8,55 U/mL; ovakvom podjelom postigne se 42% osjetljivost uz 99% specifičnost u predviđanju ukupne smrtnosti (specifičan test);

- Postotni porast PAI-1 aktivnosti podijeljen je na:
    - porast ili pad (odnosno porast veći ili manji od proizvoljnih 0%),
    - porast veći ili manji od proizvoljnih 100%,
    - porast veći ili manji od 77%;
- Razlika PAI-1 aktivnosti između dva mjerenja (drugi minus prvi uzorak) podijeljena je na više ili manje od 3,7 U/mL.

Granice su utvrđene ROC analizom te su detaljno objašnjene u odgovarajućem dijelu Rezultata. U tablici 5.4. prikazana je analiza razlika učestalosti kategorijskih varijabli u odnosu na aktivnost PAI-1 u drugom uzorku (dvije granične vrijednosti) i razliku PAI-1 aktivnosti između dva mjerenja, a u tablici 5.5. isto je prikazano za tri granice postotnog porasta PAI-1 aktivnosti, kako je ranije navedeno. U obje tablice navedene su samo kategorijske varijable s makar jednom statistički značajnom razlikom učestalosti.

Kako se iz tablica može vidjeti, u 5 od 6 kategorija PAI-1 aktivnosti, dokazana je statistički značajno veća učestalosti primjene metode trombaspiracije. Mann-Whitneyovim U testom dodatno su se analizirale kvantitativne PAI-1 varijable te se u bolesnika u kojih je korištena metoda trombaspiracije utvrdi slijedeće:

- više vrijednosti PAI-1 aktivnosti u drugom uzorku (p=0,020),
- viša vrijednost razlike prvog i drugog uzorka (p=0,003),
- viša vrijednost postotnog porasta (p=0,004).

Tablica 5.4. Analiza razlika učestalosti kategorijskih varijabli u skupinama bolesnika podijeljenih prema vrijednosti aktivnosti PAI-1 u drugom uzorku (dvije granične vrijednosti), odnosno razlike PAI-1 aktivnosti. Prikazane su samo statistički značajne vrijednosti χ^2 testa, Fisherovog egzaktnog testa (u *kurzivu*, u slučaju n<5) ili Fisher-Freeman-Halton testa (podcrtano za n<5 i više stupnjeva slobode). Granične vrijednosti su određene ROC analizom.

		Drugi PAI-1 > 4,35 U/mL			**Drugi PAI-1 > 8,55 U/mL**			**Razlika PAI-1 >3,7 U/mL**		
		Ne	**Da**		**Ne**	**Da**		**Ne**	**Da**	
		n (%)	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
Spol	Ž	6 (24%)	19 (76%)	**0,013**	21 (84%)	4 (16%)	*0,101*	17 (68%)	8 (32%)	**0,010**
	M	33 (53%)	29 (47%)		59 (95%)	3 (5%)		56 (90%)	6 (10%)	
Prednji infarkt	Ne	27 (51%)	26 (49%)	0,152	49 (92%)	4 (8%)		48 (91%)	5 (9%)	**0,035**
	Da	12 (35%)	2 (65%)		31 (91%)	3 (9%)		25 (74%)	9 (26%)	
Zahvaćena arterija	L	13 (36%)	23 (64%)	0,343	32 (89%)	4 (11%)	0,637	26 (72%)	10 (28%)	**0,048**
	Cx	6 (60%)	4 (40%)		10 (100%)	0 (0%)		9 (90%)	1 (10%)	
	D	20 (49%)	21 (51%)		38 (93%)	3 (7%)		38 (93%)	3 (7%)	
Srčano popuštanje	Ne	36 (46%)	42 (54%)	*0,725*	74 (95%)	4 (5%)	***0,022***	69 (88%)	9 (12%)	***0,005***
	Da	3 (33%)	6 (67%)		6 (67%)	3 (33%)		4 (44%)	5 (56%)	
Završni TIMI protok	0	0 (0%)	1 (100%)	0,450	1 (100%)	0 (0%)	**0,030**	0 (0%)	1 (100%)	**0,033**
	1	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
	2	3 (30%)	7 (70%)		8 (80%)	2 (20%		8 (80%)	2 (20%)	
	3	36 (48%)	39 (52%)		80 (92%)	7 (8%)		65 (87%)	10 (13%)	
Tromb-aspiracija	Ne	35 (47%)	40 (53%)	*0,535*	72 (96%)	3 (4%)	***0,006***	66 (88%)	9 (12%)	**0,009**
	Da	4 (33%)	8 (67%)		8 (67%)	4 (33%)		7 (58%)	5 (42%)	
Fenomen sporog protoka	Ne	28 (44%)	36 (56%	0,736	60 (94%)	4 (6%)	*0,375*	57 (89%)	7 (11%)	**0,029**
	Da	11 (48%)	12 (52%)		20 (87%)	3 (13%)		16 (70%)	7 (30%)	

Ž=ženski spol, M=muški spol, L=lijeva silazna koronarna arterija, Cx=cirkumfleksna arterija, D=desna koronarna arterija; TIMI=thrombolysis in myocardial infarction

Tablica 5.5. Analiza razlika učestalosti kategorijskih varijabli u skupinama bolesnika podijeljenih temeljem razine postotnog porasta aktivnosti PAI-1. Prikazane su samo statistički značajne vrijednosti χ^2 testa, odnosno Fisherovog egzaktnog testa (prikaz u *kurzivu*, u slučaju n<5). Prve dvije granične vrijednosti su proizvoljne, treća je određena ROC analizom.

		Porast PAI-1 (> 0%)			**Porast PAI-1 > 100%**			**Porast PAI-1 > 77%**		
		Ne	**Da**		**Ne**	**Da**		**Ne**	**Da**	
		n (%)	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
Tromb-aspiracija	Ne	21 (28%)	54 (72%)	***0,035***	59 (79%)	16 (21%)	**0,007**	56 (75%)	19 (25%)	**0,020**
	Da	0 (0%)	12 (100%)		5 (42%)	7 (58%)		5 (42%)	7 (58%)	
Srčano popuštanje	Ne	20 (26%)	58 (74%)	*0,446*	61 (78%)	17 (22%)	***0,009***	59 (76%)	19 (24%)	***0,003***
	Da	1 (11%)	8 (89%)		3 (33%)	6 (67%)		2 (22%)	7 (78%)	

Analizom razlika učestalosti fenomena sporog koronarnog protoka utvrdi se statistička značajno veća učestalost spomenutog fenomena u skupini bolesnika s razlikom između dva mjerenja PAI-1 aktivnosti većom od 3,7 U/mL uz p=0,029 za χ^2 test i p=0,045 za Fisherov egzaktni test. Preostale dihotomne varijable PAI-1 aktivnosti nisu dosegle razinu statističke značajnosti učestalosti fenomena sporog protoka, kao ni fenomena odsutnog koronarnog protoka.

Mann-Whitney U testom analizirane su razlike vrijednosti kvantitativnih varijabli u skupinama bolesnika s porastom PAI-1 aktivnosti manjom i većom od 77% te razlikom između dva mjerenja manjom i većom od 3,7 U/mL. Prvim testom utvrdila se značajnost razlika za tjelesnu težinu i opseg bokova, drugim testom za vršnu vrijednost CPK (p=0,010 uz Mann-Whitney U 288,0 i Z vrijednost od 2,576), HDL, tjelesnu težinu i visinu. Vrijednosti značajnih i približno značajnih varijabli (p<0,2) prikazane su u tablici 5.6.

Analizom vrijednosti kontinuiranih varijabli PAI-1 aktivnosti (vrijednost prvog i drugog mjerenja, razlika navedenih vrijednosti i postotni porast) u skupini bolesnika s fenomenom sporog ili odsutnog koronarnog protoka naprama skupini s urednim koronarnim protokom, koristeći Mann-Whitney U test, nisu utvrđene statistički značajne razlike. Dodatnim analizama karakteristika bolesnika s fenomenom sporog koronarnog protoka dobiveni su slijedeći rezultati (testirano Mann-Whitney U testom):

- srednja dob bolesnika s fenomenom sporog protoka iznosila je 67,7 godina naprema 58,7 u bolesnika bez ovog fenomena (p=0,003),
- prikaz distribucije fenomena sporog protoka u ovisnosti o *pain-to-door* vremenu je prikazan na slici 5.2. (p=0,032),
- ejekcijska frakcija lijevog ventrikula u bolesnika s fenomenom sporog protoka iznosila je od 51,2% naprema 49,2% u bolesnika bez sporog protoka (p=0,524),

- HDL bio je viši u bolesnika s fenomenom sporog protoka, 1,31 mmol/L naprema 1,13 mmol/L (p=0,010), dok se vrijednost LDL nije značajno razlikovala (3,96 mmol/L naprema 3,49 mmol/L, p=0,313).

Učinjena je dodatna analiza povezanosti vršnog CPK s drugim varijablama te je utvrđeno slijedeće:

- korelacija s početnim TIMI protokom (negativna korelacija, ρ=-0,258, p=0,016),
- korelacija s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (negativna korelacija, ρ=-0,438, p<0,0001),
- više vrijednosti vršnog CPK u bolesnika s fenomenom sporog koronarnog protoka (p=0,035).

Tablica 5.6. Analiza vrijednosti kvantitativnih varijabli Mann-Whitney U testom u skupini bolesnika s porastom PAI-1 aktivnosti većim i manjim od 77%, odnosno razlikom između dva mjerenja većom ili manjom od 3,7 U/mL.

	Porast PAI-1	**Percentile 25.-50.-75.**	**p**	Razlika PAI-1	**Percentile 25.-50.-75.**	**p**
Dob (godine)	<77%	51,5-58-66	0,138	<3,7 U/mL	46-54-59	0,104
	>77%	52-68-77		>3,7 U/mL	64-68,5-70	
CRP	<77%	1,75-3,10-6,75	0,186	<3,7 U/mL	1,62-3.30-8,42	0,097
	>77%	1,08-2,15-4,83		>3,7 U/mL	1,15-1,85-2,77	
EFLV	<77%	47%-54,5%-56%	0,450	<3,7 U/mL	47%-50%-56,5%	0,441
	>77%	45%-50%-57,5%		>3,7 U/mL	33,5%-51%-57%	
CPK	<77%	1307-2573-4365	0,364	<3,7 U/mL	1492-2295-3593	**0,010**
	>77%	1592-2788-4586		>3,7 U/mL	1906-2629-7953	
HDL	<77%	1,00-1,10-1,30	0,424	<3,7 U/mL	1,00-1,05-1,275	**0,007**
	>77%	1,00-1,20-1,45		>3,7 U/mL	1,125-1,25-1,75	
Tjelesna težina	<77%	75,25-85,0-96,5	**0,030**	<3,7 U/mL	75,5-83,0-89,5	**0,007**
	>77%	68,75-80,0-85,0		>3,7 U/mL	71,0-75,0-81,25	
Tjelesna visina	<77%	166,5-174,0-180,0	0,128	<3,7 U/mL	166,0-172,5-180,25	**0,016**
	>77%	160,00-171,5-180,0		>3,7 U/mL	159,0-169,5-178,5	
BMI	<77%	25,74-28,82-31,12	0,065	<3,7 U/mL	25,46-28,22-31,12	0,066
	>77%	24,34-26,12-29,44		>3,7 U/mL	25,23-25,66-28,94	
Opseg struka	<77%	93-101-109	0,117	<3,7 U/mL	93-98-107,75	0,109
	>77%	90,75-96-100,5		>3,7 U/mL	87,5-95,5-97,5	
Opseg bokova	<77%	94,25-102-108	**0,045**	<3,7 U/mL	94,25-98,5-105,0	0,129
	>77%	92,75-98-100		>3,7 U/mL	94,75-97,5-99,5	

CRP=C-reaktivni protein; EFLV=ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; CPK=kreatin-fosfokinaza; HDL=high-density lipoprotein; BMI=body mass index

5.2.1.3. Multivarijatna analiza

Binarnom logističkom regresijom analizirala se pojavnost razlike PAI-1 između dva mjerenja veće od 3,7 U/mL. U model su se uvrstile varijable značajne u pojedinačnim analizama: spol, pojavnost srčanog popuštanja, završni TIMI protok, fenomen sporog koronarnog protoka, trombaspiracija, prednji infarkt, arterija s ciljnom lezijom, vršna vrijednost CPK i tjelesna težina. Model je značajan uz χ^2 od 45,197, Nagelkerke R^2 od 69,7% i $p<0,0001$ te ispravno klasificira 92,9% slučajeva. U ovakvom modelu značajnost su dosegli pojavnost srčanog popuštanja, trombaspiracija, vrijednost CPK i arterija s ciljnom lezijom u desnoj koronarnoj arteriji (zaštitna povezanost), detalji su navedeni u tablici 5.7.

Potom se učinila stupnjevita (engl. *forward stepwise*) analiza u kojoj su statističku značajnost dosegli spol, srčano popuštanje, trombaspiracija i vršna vrijednost CPK, nakon koje je analiza prekinuta (detalji modela su prikazani u tablici 5.8.). Model je statistički značajan uz χ^2 od 35,352, p<0,0001 i Nagelkerke R^2 od 57,5% u 4. koraku te ispravno klasificira 94,1% slučajeva.

Tablica 5.7. Binarna logistička regresija za pojavnost razlike između dva mjerenja PAI-1 aktivnosti veću od 3,7 U/mL. U model su uvrštene varijable značajne u pojedinačnim analizama. Model je značajan uz χ^2 od 45,197, Nagelkerke R2 od 69,7%, p<0,0001 te ispravno klasificira 92,9% slučajeva

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI za EXP(B)	
							donji	gornji
Ženski spol	2,443	1,370	3,178	1	0,075	11,505	0,784	168,730
Srčano popuštanje	4,581	1,704	7,232	1	**0,007**	97,647	3,464	2752,756
Fenomen sporog protoka	2,654	1,470	3,261	1	0,071	14,208	0,797	253,163
Trombaspiracija	3,933	1,446	7,398	1	**0,007**	51,046	3,000	868,446
Infarkt prednje stijenke	-4,765	2,438	3,82	1	0,051	0,009	0,000	1,013
Arterija: L			5,638	2	0,060			
Cx	-4,515	2,748	2,699	1	0,100	0,011	0,011	2,390
D	-5,914	2,501	5,591	1	**0,018**	0,003	0,003	0,364
Vršni CPK	0,001	0,000	4,238	1	**0,040**	1,001	1,000	1,001
Težina	-0,031	0,041	0,574	1	0,449	0,970	0,896	1,050
Završni TIMI 3	1,813	1,674	1,174	1	0,279	6,130	0,231	162,994

L=lijeva silazna koronarna arterija; Cx=cirkumfleksna arterija; D=desna koronarna arterija;
CI=interval pouzdanosti; CPK=kreatin-fosfokinaza; TIMI=thrombolysis in myocardial infarction

Tablica 5.8. Detalji stupnjevite analize binarne logističke regresije u ovisnosti o razlici dva mjerenja PAI-1 aktivnosti većoj ili manjoj od 3,7 U/mL. Model je statistički značajan uz p<0,0001, χ^2 od 35,352 i Nagelkerke R^2 od 57,5% u 4. koraku te ispravno klasificira 94,1% slučajeva.

		B	S.E.	Wald	df	Sig	Exp(B)	95% CI za EXP(B)	
								gornji	donji
Korak 1	Srčano popuštanje	2,231	0,759	8,638	1	**0,003**	9,306	2,102	41,189
Korak 2	Ženski spol	2,086	0,739	7,974	1	**0,005**	8,054	1,893	34,263
	Srčano popuštanje	2,802	0,893	9,84	1	**0,002**	16,476	2,861	94,869
Korak 3	Ženski spol	2,521	0,85	8,79	1	**0,003**	12,443	2,35	65,882
	Srčano popuštanje	3,166	1,086	8,498	1	**0,004**	23,709	2,822	199,226
	Vršni CPK	0,000	0,000	7,9	1	**0,005**	1,000	1,000	1,001
Korak 4	Ženski spol	2,973	1,018	8,525	1	**0,004**	19,551	2,657	143,836
	Srčano popuštanje	3,506	1,212	8,368	1	**0,004**	33,322	3,098	358,464
	Trombaspiracija	3,052	1,176	6,734	1	**0,009**	21,162	2,11	212,186
	Vršni CPK	0,001	0,000	7,664	1	**0,006**	1,001	1,000	1,001

CPK=kreatin-fosfokinaza; CI=interval pouzdanosti

Iste varijable uvrštene su i u linearni regresijski model analizirajući kvantitativnu varijablu razlike PAI-1 aktivnosti između dva mjerenja. U skupnom modelu statističku značajnost su dosegli srčano popuštanje (OR 4,0 uz 95% CI od 1,5 do 4,6 i p<0,0001) i trombaspiracija (OR 3,8 uz 95% CI od 1,2 do 3,8 i p<0,0001), a sam model je dosegnuo razinu značajnosti od p<0,001 uz r^2 od 37,4% i Durbin-Watson vrijednost od 1,818.

Iste su varijable bile značajne i u stupnjevitoj analizi, ali dodatno je u model uvedena i tjelesna težina (OR -2,2 uz 95% CI od -0,1 do -0,01 i p=0,028). Takav model je dosegao razinu značajnosti od p<0,0001 i r^2 od 29,8%, uz Durbin-Watson vrijednost od 1,796.

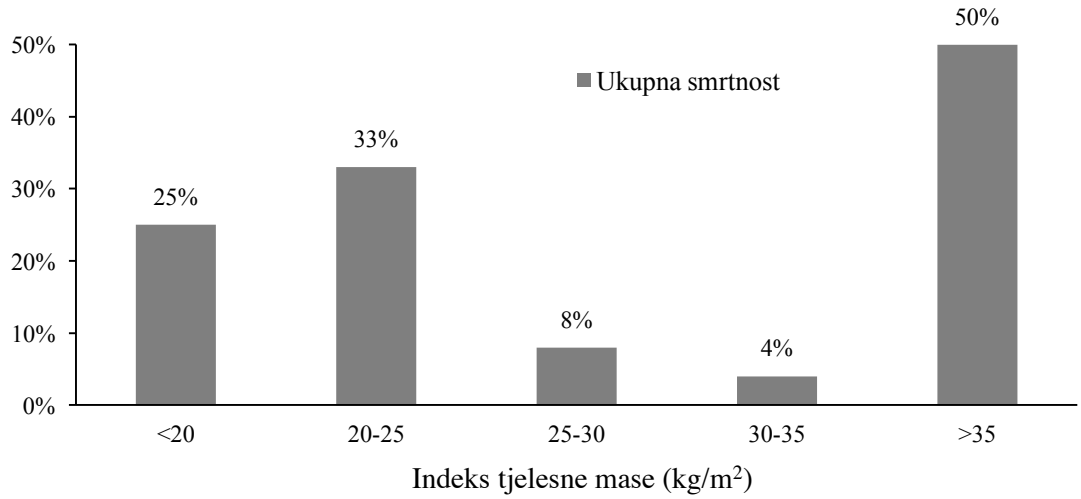
5.3. Analiza ishoda

5.3.1. Razdoblje praćenja

Troje bolesnika (3,4%) izgubljeno je u razdoblju praćenja. Preostali bolesnici praćeni su dulje od 4 godine, ali su rezultati prikazani s granicom od 1461 dan (4 godine od kojih je jedna prijestupna).

5.3.2. Smrtnost

U razdoblju praćenja smrt je nastupila u 10 bolesnika (11,9%). Ukupna smrtnost (zajedno s bolničkom smrtnosti, 12 bolesnika) bila je 14,3%. Učestalost ukupne smrtnosti, prema kategorijama BMI, prikazana je na slici 5.7.



Slika 5.7. Ukupna smrtnost prema kategorijama indeksa tjelesne mase. Na slici se može uočiti povišena smrtnost u krajnjim kategorijama indeksa tjelesne mase

5.3.3. Drugi ishodi

U razdoblju praćenja moždani udar utvrđen je u dva bolesnika (2,6%). Recidiv infarkta miokarda utvrđen je u pet bolesnika (6,3%), a akutni koronarni sindrom bez porasta kardioselektivnih biljega (sindrom nestabilne angine pektoris) u sedam bolesnika (9,2%). Ukupni broj bolesnika s pojavnosti akutnog koronarnog sindroma u razdoblju praćenja bio je

12 (15,2%). Ukupni broj bolesnika u kojih je zabilježen bilo koji od analiziranih ishoda, isključujući smrtnost, bio je 14 (17,7%), a uključujući smrtnost (skupni ishod) 24 (28,6%).

U predefinirano vrijeme praćenja od šest mjeseci skupni ishod je utvrđen u šest bolesnika (7,1%) i to kako slijedi: smrt u četiri bolesnika (4,7%), akutni koronarni sindrom u dva bolesnika (2,3%) od čega u obliku akutnog koronarnog sindroma bez porasta kardioselektivnih biljega u jednog bolesnika (1,2%) te u jednog bolesnika u obliku infarkta miokarda (1,2%).

5.3.4. Analize razlika učestalosti

Razlike učestalosti kategorijskih varijabli u skupini bolesnika koji su umrli u odnosu na bolesnike koji su živi testirani su Pearsonovim χ^2 testom i navedeni u tablicama 5.9. i 5.10.

Razlike vrijednosti kvantitativnih varijabli u skupini bolesnika koji su umrli u odnosu na bolesnike koji su živi testirani su Mann-Whitney U testom i navedeni u tablici 5.11.

Tablica 5.9. Analiza učestalosti kategorijskih varijabli u skupini umrlih i živih bolesnika Pearsonovim χ^2 testom. Podatci se odnose na ukupnu smrtnost. Iz tablice su izostavljene slijedeće varijable: anamestički podatci o aktivnoj malignoj bolesti, kroničnoj bolesti jetre, kroničnoj terapiji metforminom, konzumaciji alkohola te farmakološkoj terapiji tijekom prva 24 sata i u trenutku otpusta. Sve navedene varijable nisu pokazale značajnu učestalost razlika.

		Ukupna smrtnost		
		Živ N (%)	**Mrtav N (%)**	**Pearsonov χ^2 p vrijednost**
Spol	Ženski	18 (25,0%)	6 (50,0%)	0,760
	Muški	54 (75,0%)	6 (50,0%)	
Transferiran bolesnik	Ne	42 (58,3%)	11 (91,7%)	**0,027**
	Da	30 (41,7%)	1 (8,3%)	
Hipertenzija	Ne	22 (30,6%)	6 (50,0%)	0,186
	Da	50 (64,8%)	6 (50,0%)	
Dislipidemija	Ne	25 (35,2%)	3 (27,3%)	0,605
	Da	46 (64,8%)	8 (72,7%)	
Šećerna bolest	Ne	60 (83,3%)	10 (83,3%)	1,000
	Da	12 (16,7%)	2 (16,7%)	
Anamneza nikotinizma	Ne	36 (50,0%)	6 (50,0%)	1,000
	Da	36 (50,0%)	6 (50,0%)	
Obiteljska anamneza koronarne bolesti	Ne	47 (72,3%)	6 (54,5%)	0,236
	Da	18 (27,7%)	5 (45,5%)	
Prethodna koronarna bolest	Ne	65 (90,3%)	8 (66,7%)	**0,025**
	Da	7 (9,7%)	4 (33,3%)	
Prethodna PCI	Ne	68 (94,4%)	9 (75,0%)	**0,024**
	Da	4 (5,6%)	3 (25,0%)	
Prethodni infarkt miokarda	Ne	67 (93,1%)	8 (66,7%)	**0,006**
	Da	5 (6,9%)	4 (33,3%)	
Prethodna terapija:				
Aspirin	Ne	63 (88,7%)	8 (66,7%)	**0,044**
	Da	8 (11,3%)	4 (33,3%)	
Klopidogrel	Ne	70 (98,6%)	10 (83,3%)	**0,009**
	Da	1 (1,4%)	2 (16,7%)	
Beta blokator	Ne	60 (87,0%)	8 (72,7%)	0,22
	Da	9 (13,0%)	3 (27,3%)	
ACE inhibitor	Ne	54 (78,3%)	7 (63,6%)	0,29
	Da	15 (21,7%)	4 (36,4%)	
Statin	Ne	67 (94,4%)	10 (83,3%)	0,172
	Da	4 (5,6%)	2 (16,7%)	
Tip infarkta	Ostali	44 (61,1%)	7 (58,3%)	0,855
	Prednji	28 (38,9%)	5 (41,7%)	
Srčano popuštanje	Ne	67 (93,1%)	8 (66,7%)	**0,006**
	Da	5 (6,9%)	4 (33,3%)	
Edem pluća	Ne	72 (100,0%)	11 (91,7%)	**0,014**
	Da	0 (0,0%)	1 (8,3%)	
Šok	Ne	70 (97,2%)	11 (91,7%)	0,337
	Da	2 (2,8%)	1 (8,3%)	
Ventrikulska fibrilacija	Ne	62 (86,1%)	11 (91,7%)	0,597
	Da	10 (13,9%)	1 (8,3%)	
Fibrilacija atrija	Ne	69 (97,2%)	10 (83,3%)	**0,038**
	Da	2 (2,8%)	2 (16,7%)	

PCI=perkutana koronarna intervencija; ACE=angiotenzin konvertirajući enzim

Tablica 5.10. Nastavak analize učestalosti kategorijskih varijabli u skupini umrlih i živih bolesnika Pearsonovim χ^2 testom. Podatci se odnose na ukupnu smrtnost.

		Ukupna smrtnost		
		Živ	**Mrtav**	**Pearsonov χ^2**
		n (%)	**n (%)**	**p vrijednost**
In-stent tromboza	Ne	71 (98,6%)	11 (91,7%)	0,144
	Da	1 (1,4%)	1 (8,3%)	
Tip koronarne bolesti	Jednožilna	27 (37,5%)	7 (58,3%)	0,173
	Višežilna	45 (62,5%)	5 (41,7%)	
Zahvaćena arterija	L	29 (40,3%)	6 (50,0%)	0,523
	Cx	7 (9,7%)	2 (16,7%)	
	D	36 (50,0%)	4 (33,3%)	
Inicijalni TIMI protok	0	55 (76,4%)	9 (75,0%)	0,702
	1	10 (13,9%)	1 (8,3%)	
	2	7 (9,7%)	2 (16,7%)	
Završni TIMI protok	0	0 (0,0%)	1 (8,3%)	**0,001**
	1	0 (0,0%)	1 (8,3%)	
	2	6 (8,3%)	3 (25,0%)	
	3	66 (91,7%)	7 (58,3%)	
Slow flow fenomen	Ne	55 (76,4%)	7 (58,3%)	0,188
	Da	17 (23,6%)	5 (41,7%)	
No reflow fenomen	Ne	72 (100,0%)	11 (91,7%)	**0,014**
	Da	0 (0,0%)	1 (8,3%)	
Procedura s postavljanjem stenta	Ne	2 (2,8%)	2 (16,7%)	**0,036**
	Da	70 (97,2%)	10 (83,3%)	
Trombaspiracija	Ne	63 (87,5%)	10 (83,3%)	0,692
	Da	9 (12,5%)	2 (16,7%)	
Eptifibatid	Ne	18 (25,0%)	5 (41,7%)	0,231
	Da	54 (75,0%)	7 (58,3%)	
Moždani udar	Ne	69 (97,2%)	5 (100,0%)	0,704
	Da	2 (2,8%)	0 (0,0%)	
Nestabilna angina pektoris	Ne	64 (90,1%)	5 (100,0%)	0,461
	Da	7 (9,9%)	0 (0,0%)	
Recidiv infarkta miokarda	Ne	69 (95,8%)	5 (71,4%)	**0,011**
	Da	3 (4,2%)	2 (28,6%)	

L=lijeva silazna koronarna arterija, Cx=cirkumfleksna arterija, D=desna koronarna arterija; TIMI=thrombolysis in myocardial infarction

Tablica 5.11. Analiza vrijednosti kvantitativnih varijabli u skupini umrlih i živih bolesnika Mann-Whitney U testom. Podatci se odnose na ukupnu smrtnost.

		Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Percentile 25.	Percentile 50.	Percentile 75.	p
Dob (godine)	Živ	60,31	11,58	52,00	59,00	68,00	0,169
	Mrtav	66,17	15,05	51,50	68,00	81,25	
Dani liječenja	Živ	5,47	3,96	2,00	5,00	8,25	**0,019**
	Mrtav	8,42	4,19	4,00	9,50	10,75	
Pain-to-door	Živ	162,8	138,9	60	119,5	237,75	0,223
	Mrtav	220,6	157,5	95	216	307	
Door-to-balloon	Živ	70,2	37,9	36,5	70,5	97	0,731
	Mrtav	72,2	38,3	48	58	95	
Nefrakcionirani heparin u sali*	Živ	7094	1675	6000	8000	8000	0,843
	Mrtav	7000	2174	5250	6500	9000	
C-reaktivni protein	Živ	4,64	5,12	1,60	2,90	5,60	0,706
	Mrtav	7,06	11,27	1,50	2,90	7,75	
Troponin T	Živ	0,14	0,16	0,03	0,09	0,22	0,214
	Mrtav	0,05	0,03	0,02	0,05	0,07	
Vršni CPK	Živ	3117	2115	1480	2592	4295	0,557
	Mrtav	3808	2913	1407	2788	6476	
Trombociti	Živ	240,6	69,2	188,0	234,0	281,0	0,627
	Mrtav	249,2	84,1	204,5	244,5	326,7	
Fibrinogen	Živ	4,23	0,97	3,60	4,10	4,90	0,303
	Mrtav	4,58	1,15	4,03	4,45	5,38	
Trigliceridi	Živ	2,14	1,38	1,20	1,90	2,50	**0,033**
	Mrtav	1,48	1,03	0,88	1,05	1,95	
Kolesterol	Živ	6,00	1,30	5,40	6,00	6,60	0,316
	Mrtav	5,44	1,23	4,78	5,60	6,63	
HDL	Živ	1,21	0,49	1,00	1,10	1,30	0,185
	Mrtav	1,58	1,09	1,00	1,25	1,58	
LDL	Živ	3,92	1,07	3,40	4,00	4,40	0,101
	Mrtav	3,21	1,12	2,55	3,20	4,25	
Kreatinin	Živ	96,0	20,4	81,0	94,5	107,2	0,688
	Mrtav	99,1	24,5	75,2	104,0	118,0	
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	Živ	0,52	0,07	0,47	0,55	0,57	**0,014**
	Mrtav	0,42	0,12	0,295	0,45	0,525	
Težina	Živ	83,73	14,74	75,00	82,00	94,00	0,236
	Mrtav	78,09	15,51	64,00	80,00	83,00	
Visina	Živ	172,89	8,82	165,00	173,00	180,00	0,952
	Mrtav	172,27	10,27	162,00	175,00	182,00	
Indeks tjelesne mase	Živ	27,92	3,87	25,65	28,41	30,93	0,100
	Mrtav	26,28	4,65	24,15	24,76	29,14	
Opseg struka	Živ	99,13	13,00	93,00	99,00	108,00	0,408
	Mrtav	99,55	17,10	90,00	93,00	111,00	
Opseg bokova	Živ	100,19	12,53	94,00	100,00	105,00	0,600
	Mrtav	101,27	14,64	95,00	98,00	104,00	
Omjer opsega struka i bokova	Živ	0,99	0,08	0,93	1,02	1,04	0,573
	Mrtav	0,98	0,05	0,95	0,97	0,99	

*odnosi se na apsolutnu dozu nefrakcioniranog heparina ordiniranog intraproceduralno
CPK=kreatin-fosfokinaza; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein

U tablici 5.12. skupno su prikazani rezultati χ^2 testa kategorijskih PAI-1 varijabli u ovisnosti o svim mjerenim ishodima. Sve tri kategorije smrtnosti te skupni ishod unutar 6 mjeseci bili su statistički značajno različiti u više kategorija PAI-1 aktivnosti. Skupni ishod u razdoblju praćenja bio značajno različit u kategoriji specifičnog testa PAI-1 aktivnosti u drugom mjerenju.

Tablica 5.12. Analiza vrijednosti kategorijskih PAI-1 varijabli u odnosu na sve mjerene ishode, testirano χ^2 testom.

		Drugi PAI-1 > 4,35 U/mL			**Drugi PAI-1 > 8,55 U/mL**			**Porast PAI-1 > 77%**			**Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL**		
		Ne	**Da**		**Ne**	**Da**		**Ne**	**Da**		**Ne**	**Da**	
		n (%)	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
Ukupna smrtnost	Ne	36 (50%)	36 (50%)	*0,057*	71 (99%)	1 (1%)	***<0,001***	55 (76%)	17 (24%)	***0,005***	65 (90%)	7 (10%)	**<0,001**
	Da	2 (17%)	10 (83%)		7 (58%)	5 (42%)		4 (33%)	8 (67%)		6 (50%)	6 (50%)	
Bolnička smrtnost	Ne	34 (46%)	46 (54%)	*0,500*	80 (94%)	5 (6%)	***0,006***	61 (72%)	24 (28%)	*0,087*	73 (86%)	12 (14%)	***0,024***
	Da	0 (0%)	2 (100%)		0 (0%)	2 (100%)		0 (0%)	2 (100%)		0 (0%)	2 (100%)	
Izvanbolnička smrtnost	Ne	36 (50%)	36 (50%)	*0,097*	71 (99%)	1 (1%)	***0,005***	55 (76%)	17 (24%)	***0,026***	65 (90%)	7 (10%)	***0,025***
	Da	2 (20%)	8 (80%)		7 (70%)	3 (30%)		4 (40%)	6 (60%)		4 (40%)	6 (60%)	
Moždani udar (1)	Ne	35 (47%)	39 (53%)	*0,234*	73 (99%)	1 (1%)	*1,000*	55 (74%)	19 (26%)	*1,000*	66 (89%)	8 (11%)	*1,000*
	Da	2 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	0 (0%)	
Nestabilna angina pektoris	Ne	31 (45%)	38 (55%)	*0,053*	68 (99%)	1 (1%)	*1,000*	50 (72%)	19 (28%)	*0,182*	61 (88%)	8 (12%)	*1,000*
	Da	6 (86%)	1 (14%)		7 (100%)	0 (0%)		7 (100%)	0 (0%)		7 (100%)	0 (0%)	
Recidiv infarkta miokarda	Ne	36 (49%)	38 (51%)	*0,364*	73 (99%)	1 (1%)	*0,123*	55 (74%)	19 (26%)	*1,000*	66 (89%)	8 (11%)	*0,463*
	Da	1 (20%)	4 (80%)		4 (80%)	1 (20%)		4 (80%)	1 (20%)		4 (80%)	1 (20%)	
Recidiv akutnog koronarnog sindroma (2)	Ne	30 (45%)	37 (55%)	0,386	66 (98%)	1 (2%)	*0,282*	48 (72%)	19 (28%)	*0,277*	59 (88%)	8 (12%)	*1,000*
	Da	7 (58%)	5 (42%)		11 (92%)	1 (8%)		11 (92%)	1 (8%)		11 (92%)	1 (8%)	
1+2	Ne	28 (43%)	37 (57%)	0,149	64 (98%)	1 (2%)	*0,325*	46 (71%)	19 (29%)	*0,102*	57 (88%)	8 (12%)	*1,000*
	Da	9 (64%)	5 (36%)		13 (93%)	1 (7%)		13 (93%)	1 (7%)		13 (93%)	1 (7%)	
Skupni ishod (1+2+ukupna smrtnost)	Ne	27 (45%)	33 (55%)	0,945	59 (98%)	1 (2%)	***0,007***	43 (72%)	17 (28%)	0,651	53 (88%)	7 (12%)	0,127
	Da	11 (46%)	13 (54%)		19 (79%)	5 (21%)		16 (67%)	8 (33%)		18 (75%)	6 (25%)	
Izvanbolnički skupni ishod	Ne	27 (45%)	33 (55%)	0,687	59 (98%)	1 (2%)	*0,057*	43 (72%)	17 (28%)	0,925	53 (88%)	7 (12%)	0,475
	Da	11 (50%)	11 (50%)		19 (86%)	3 (14%)		16 (73%)	6 (27%)		18 (82%)	4 (18%)	
Skupni ishod unutar 6 mjeseci	Ne	37 (47%)	41 (53%)	*0,215*	75 (96%)	3 (4%)	***0,004***	56 (72%)	22 (28%)	*0,356*	68 (87%)	10 (13%)	***0,045***
	Da	1 (17%)	5 (83%)		3 (50%)	3 (50%)		3 (50%)	3 (50%)		3 (50%)	3 (50%)	

U tablici 5.13. skupno su prikazani rezultati analize kontinuiranih PAI-1 varijabli u ovisnosti o svim mjerenim ishodima, testirani Mann-Whitney U testom. Iz tablice se može razaznati da su se zabilježile statistički značajno različite vrijednosti određenih varijabli PAI-1 aktivnosti u ovisnosti o pojavnosti ukupne i bolničke smrtnosti, pojavnosti sindroma nestabilne angine pektoris u razdoblju praćenja te skupnog ishoda unutar 6 mjeseci. Za ostale ishode nisu zabilježene statistički značajne razlike vrijednosti kontinuiranih PAI-1 varijabli.

Tablica 5.13. Analiza vrijednosti kontinuiranih PAI-1 varijabli u odnosu na sve mjerene ishode, testirano Mann-Whitney U testom.

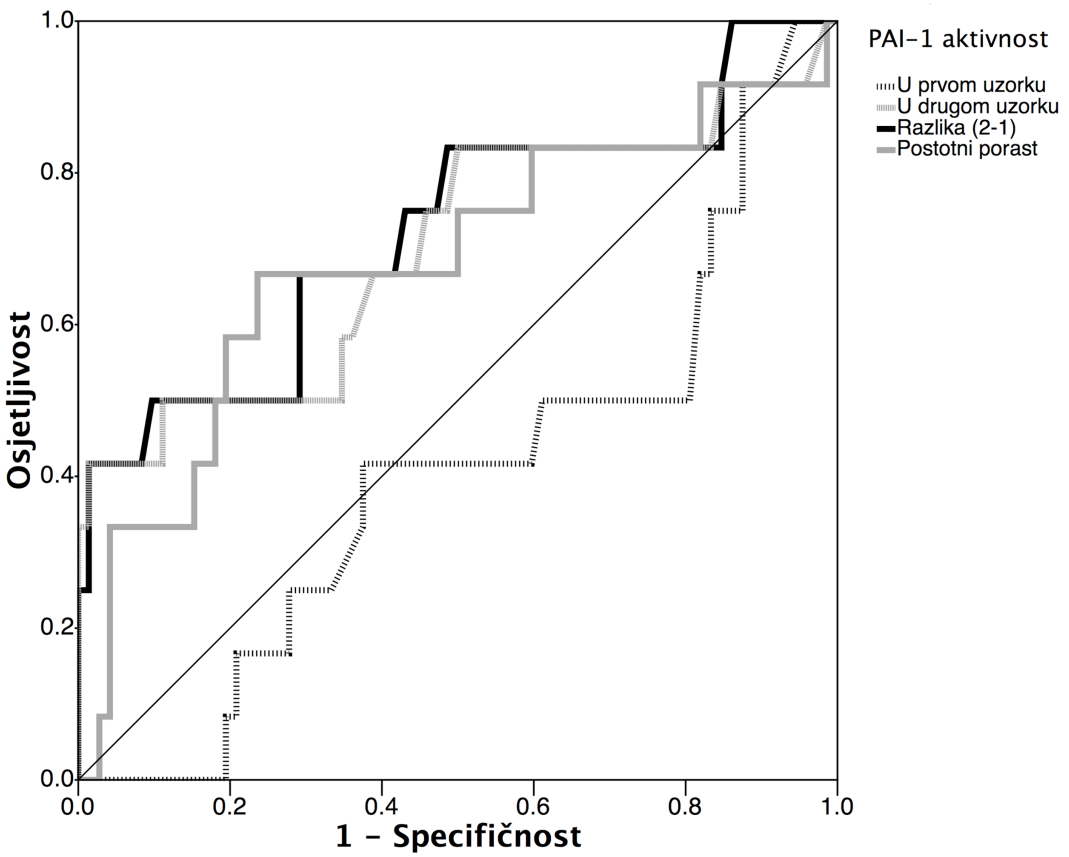
		Prvi uzorak PAI-1		**Drugi uzorak PAI-1**		**Razlika PAI-1**		**Postotni porast PAI-1**	
	n	Percentile 25.-50.-75.	p	Percentile 25.-50.-75.	p	Percentile 25.-50.-75.	p	Percentile 25.-50.-75.	p
Ukupna smrtnost	ne 72	1,9-2,9-4,5	0,293	3-4,2-5,8	**0,028**	0,0-1,1-2,3	**0,014**	0-41-77	**0,045**
	da 12	1,3-2,6-4,6		2,5-4,7-5,1		-0,9-1,2-3		-39-30-240	
Bolnička smrtnost	ne 85	1,8-2,9-4,4	0,943	3,1-4,7-6,0	**0,003**	0,1-1,3-2,4	**0,013**	2-49-100	0,105
	da 2	1,7-3,0-*		**		4,9-6,2-*		113-278-*	
Izvanbolnička smrtnost	ne 72	1,9-2,9-4,5	0,278	3,1-4,3-5,8	0,154	0,0-1,1-2,3	0,081	1-45-77	0,148
	da 10	1,1-2,1-4,2		4,0-5,1-8,8		0,7-2,1-5,9		19-104-439	
Moždani udar (1)	ne 74	1,8-2,9-4,6	0,961	3,0-4,5-4,6	0,55	0,0-1,1-2,3	0,674	-1-42-83	0,811
	da 2	2,4-3,2-*		**		-0,1-0,6-*		-5-28-*	
Nestabilna angina pektoris	ne 69	1,8-2,9-4,6	0,222	3,2-4,7-5,9	**0,015**	0,0-1,3-2,4	0,050	0-50-91	0,148
	da 7	0,9-2,4-3,2		1,0-2,9-4,2		-1,1-0,5-0,9		-18-20-48	
Recidiv infarkta miokarda	ne 74	1,8-2,9-4,6	0,360	3,0-4,5-5,8	0,160	-0,2-1,1-2,3	0,256	-3-45-83	0,825
	da 5	2,9-3,9-4,5		3,9-5,8-8,2		0,9-1,7-3,7		26-44-93	
Recidiv akutnog koronarnog sindroma (2)	ne 67	1,8-2,9-4,7	0,702	3,3-4,7-5,9	0,312	-0,1-1,3-2,4	0,401	-3-52-91	0,293
	da 12	2,1-2,9-4,0		1,9-3,6-5,6		0,1-0,8-1,7		3-36-49	
1+2	ne 65	1,8-2,9-4,7	0,724	3,2-4,7-6,0	0,213	0,0-1,3-2,4	0,317	4-52-100	0,270
	da 14	2,3-2,9-4,1		2,6-3,9-5,2		0,0-0,8-1,6		-1-36-53	
Skupni ishod (1+2+ukupna smrtnost)	ne 60	1,8-2,9-4,8	0,196	3,2-4,7-6,1	0,886	0,1-1,3-2,4	0,729	4-52-104	0,890
	da 24	1,5-2,6-4,1		2,9-4,6-6,8		0,1-1,3-3,5		3-46-124	
Izvanbolnički skupni ishod	ne 60	1,8-2,9-4,8	0,198	3,2-4,7-6,1	0,436	0,1-1,3-2,4	0,802	4-52-104	0,762
	da 22	1,3-2,6-4,0		2,8-4,3-5,3		0,0-1,1-2,1		-1-43-92	
Skupni ishod unutar 6 mjeseci	ne 78	1,8-2,9-4,4	0,903	3,1-4,5-5,9	**0,025**	0,1-1,2-2,4	0,063	3-50-96	0,385
	da 6	1,6-3,4-4,5		4,6-8,2-9,2		0,8-3,6-7,6		15-79-470	

*zabilježena su samo 2 događaja, nije moguće prikazati podatke o svim kvartilama
**sve zabilježene vrijednosti su iste, varijabla je konstanta

5.3.5. *Receiver operating caracteristic curve* analiza

U prethodnim odlomcima izneseni su rezultati o arbitrarno definiranim granicama aktivnosti PAI-1 koje bi diferencirale skupine bolesnika s različitim ishodima. U više navrata definirane su dvije arbitrarne granice: porast ili pad aktivnosti PAI-1 te porast aktivnosti veći ili manji od 100%. Učinjenom ROC analizom (od engl. *Receiver Operating Charactristic*) u analizi ukupne smrtnosti ovisno o postotnom porastu aktivnosti PAI-1 kao najbolji diskriminator dobije se vrijednost porasta aktivnosti od 77%. Navedenom analizom, koristeći granicu od 77%, zabilježena je osjetljivost testa od 66,7% i specifičnost od 76,4% u predviđanju ukupne smrtnosti, uz Youden indeks od 0,43. Površina ispod krivulje bila je od 0,682.

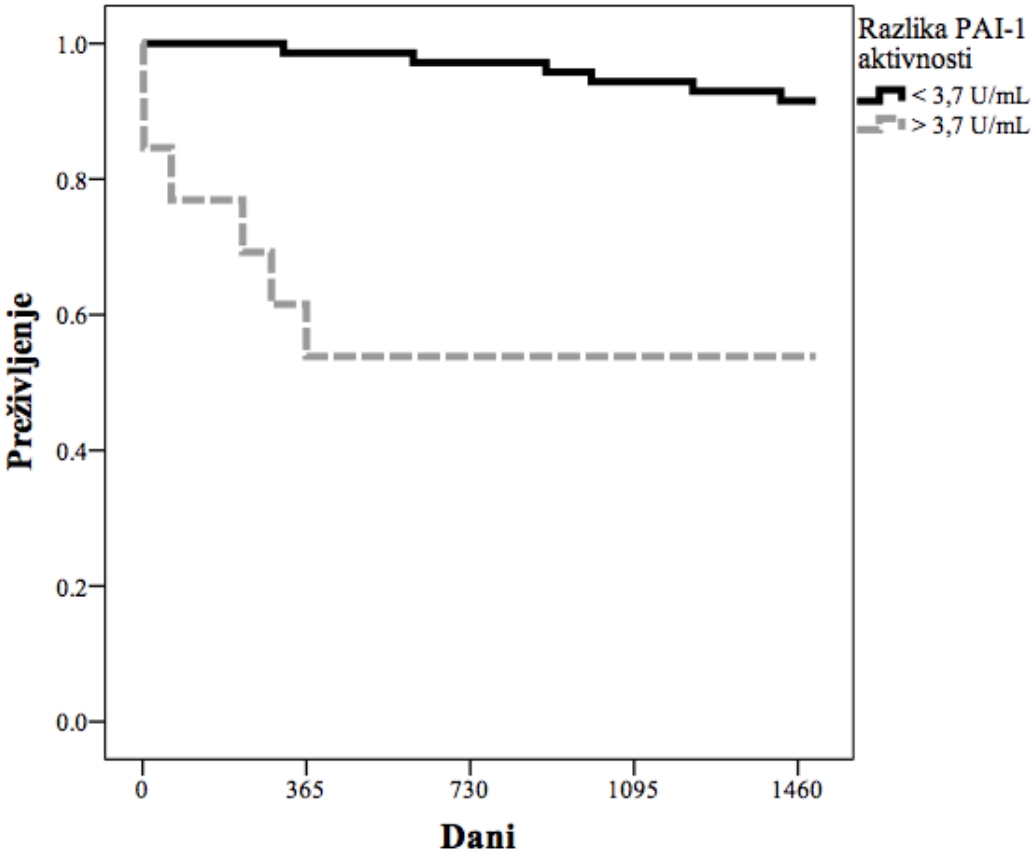
Na slici 5.8. zbirno su prikazane ROC krivulje svih kvantitativnih varijabli PAI-1 aktivnosti u ovisnosti o ukupnoj smrtnosti. Površina ispod ROC krivulje aktivnosti PAI-1 u prvom uzorku bila je 0,404 i ta varijabla nije razmatrana za detaljnije analize. Površina ispod ROC krivulje vrijednosti PAI-1 aktivnosti u drugom uzorku bila je 0,700. Analizom optimalnih granica u nastavku se izaberu dvije granice: osjetljiviji test s granicom od 4,35 U/mL (osjetljivost 83%, specifičnost 50%) te specifičniji test s granicom od 8,55 U/mL (osjetljivost 42%, specifičnost 99%). Površina ispod ROC krivulje razlike PAI-1 aktivnosti je 0,725 te je optimalan omjer osjetljivosti i specifičnosti utvrđen za granicu od 3,7 U/mL (osjetljivost 50% i specifičnost 90%, Youden indeks 0,40). Ove granične vrijednosti korištene su u dihotomizaciji PAI-1 aktivnosti u daljnjim analizama.



Slika 5.8. ROC analiza svih varijabli PAI-1 aktivnosti u ovisnosti o ukupnom mortalitetu

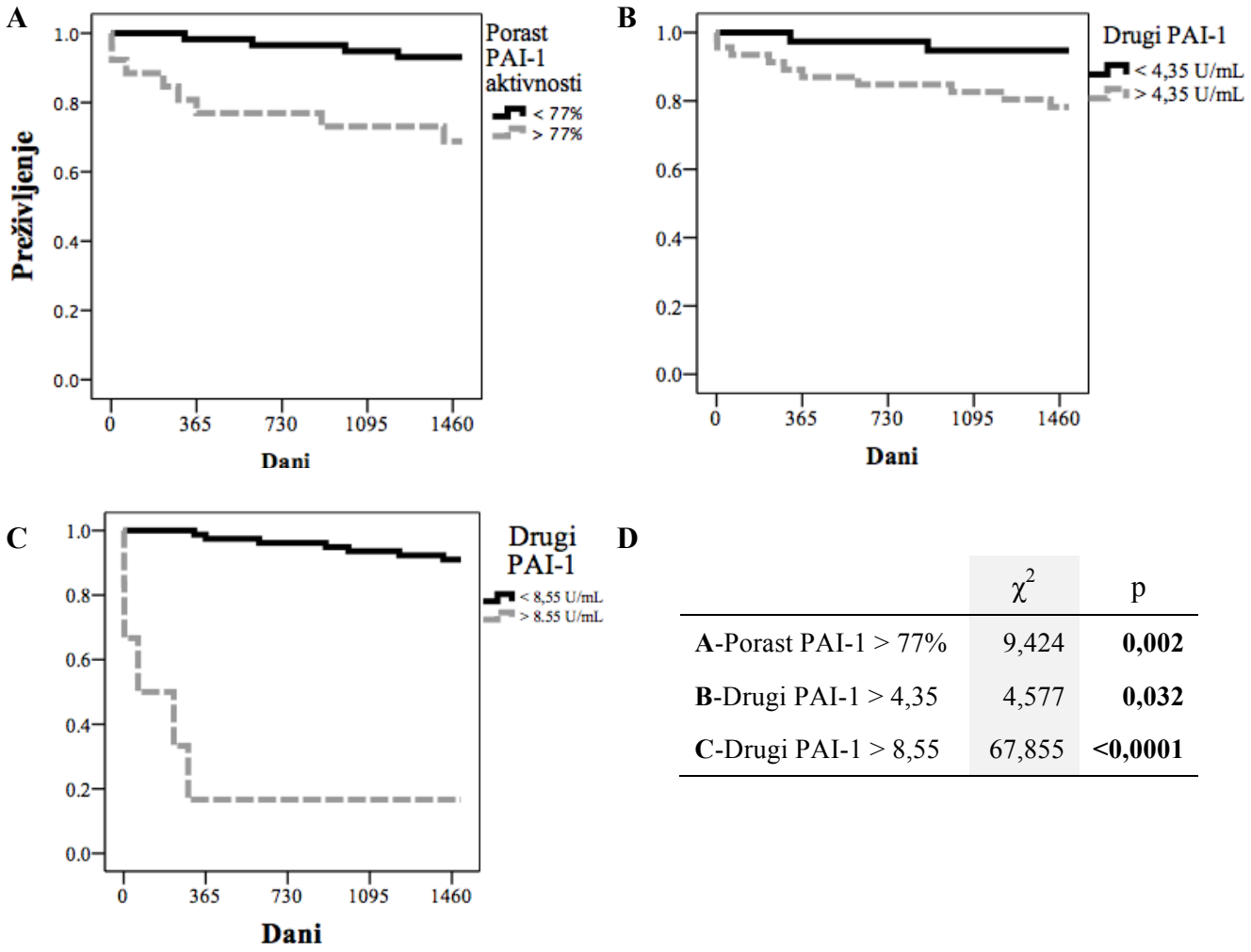
5.3.6. Kaplan Meierove krivulje preživljenja

ROC analizom definirane optimalne granice razlika aktivnosti PAI-1 korištene su u Kaplan Meierovim analizama krivulja preživljenja i skupnog ishoda. Bolnička smrtnost koja je zabilježena u samo 2 slučaja od 87 bolesnika nije bila razmatrana za neovisnu analizu. Analiza ukupne smrtnosti u skupinama bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom ili manjom od 3,7 U/mL ukazala je na statistički značajnu razliku uz χ^2 po Mantel-Coxu (u nastavku su sve vrijednosti navedene po Mantel-Coxu) od 18,561 i $p<0,0001$, uz stupanj slobode 1 (u svim narednim krivuljama stupanj slobode je 1). Krivulja je prikazana na slici 5.9.



Slika 5.9. Kaplan Meierova krivulja preživljenja u skupini bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom ili manjom od 3,7 U/mL

Na slici 5.10. prikazane su Kaplan Meierove krivulje za preostale tri kategorijske varijable PAI-1 aktivnosti. Sve su analize pokazale statističku značajnost u predviđanju dugoročnog preživljenja.

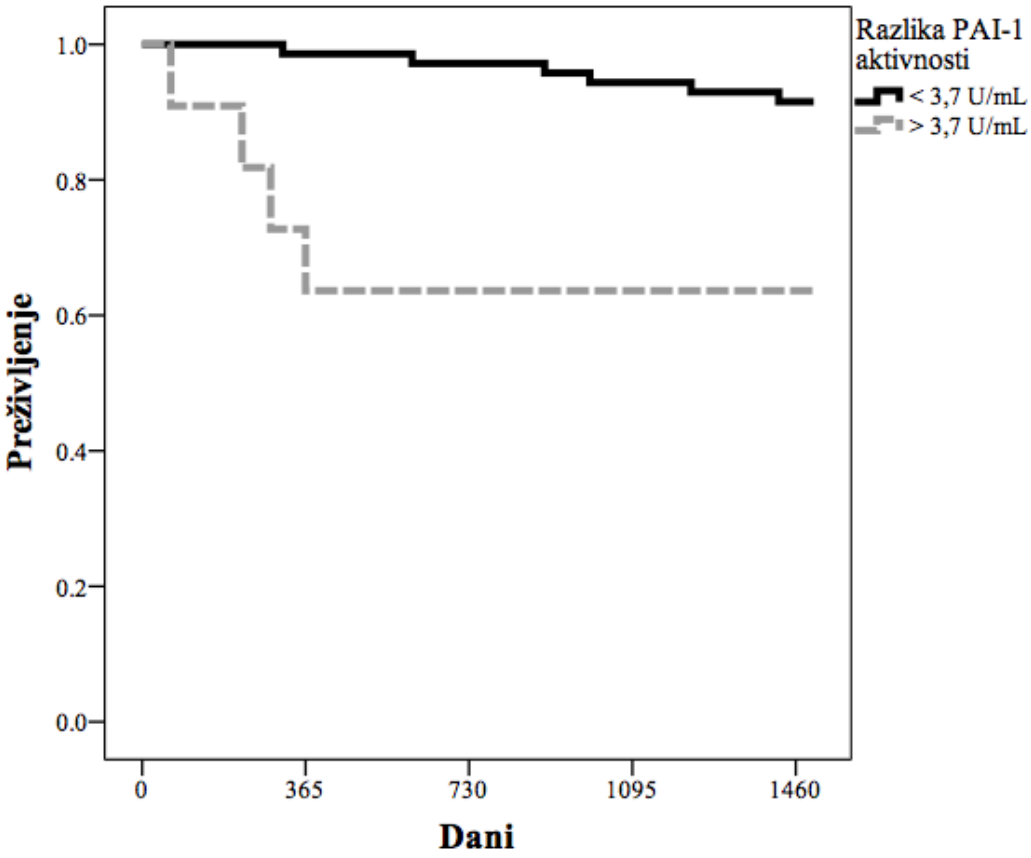


D

	χ^2	p
A-Porast PAI-1 > 77%	9,424	**0,002**
B-Drugi PAI-1 > 4,35	4,577	**0,032**
C-Drugi PAI-1 > 8,55	67,855	**<0,0001**

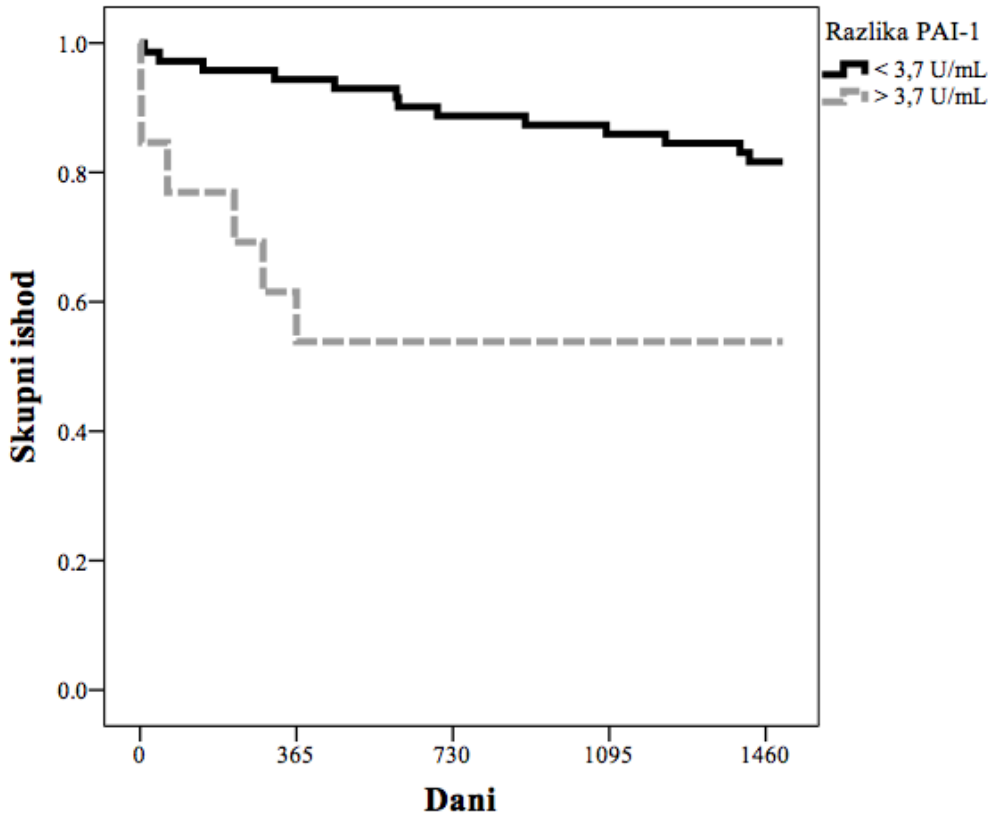
Slika 5.10. Kaplan Meierove krivulje preživljenja u ovisnosti o kategorijskim varijablama PAI-1 aktivnosti. Sve su analize krivulja pokazale statističku značajnost. Slika **A** pokazuje krivulju preživljenja u ovisnosti o porastu PAI-1 aktivnosti iznad 77%. Slika **B** i **C** prikazuju krivulju preživljenja u ovisnosti o vrijednosti PAI-1 aktivnosti u drugom mjerenju (**B** u ovisnosti o aktivnosti većoj od 4,35 U/mL, **C** većoj od 8,55 U/mL). **D** prikazuje χ^2 vrijednosti sve tri krivulje, kao i razine značajnosti

Statistička značajnost perzistira i u analizi izvanbolničke smrtnosti, kako je navedeno na slici 5.11. uz χ^2 od 9,580 i p vrijednost od 0,002.



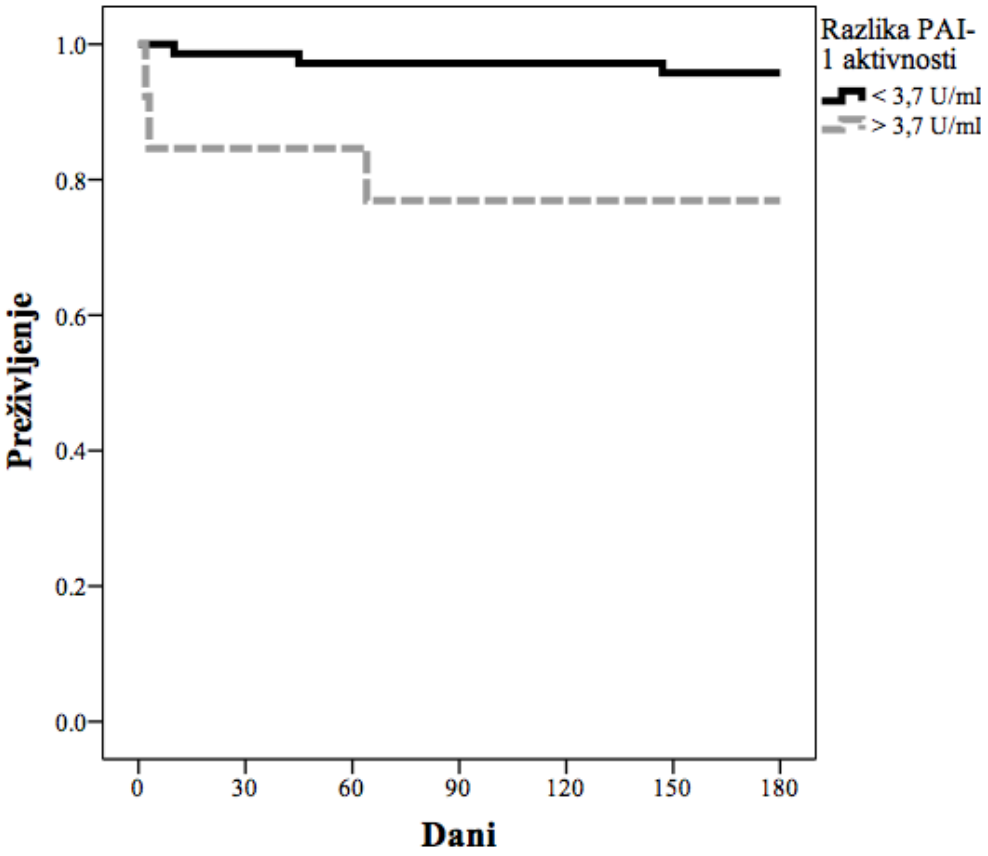
Slika 5.11. Kaplan Meierova krivulja preživljenja u skupini bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom ili manjom od 3,7 U/mL. Prikazana je samo izvanbolnička smrtnost

Analizom Kaplan Meierovih krivulja u bolesnika kojima je ishod definiran kao skupni ishod (ukupna smrtnost zajedno s moždanim udarom i akutnim koronarnim sindromom u razdoblju praćenja) statistička značajnost je utvrđena za razliku PAI-1 veću od 3,7 U/mL uz χ^2 od 7,680 i p vrijednost od 0,006. Krivulja je prikazana na slici 5.12.



Slika 5.12. Kaplan Meierova krivulja pojavnosti skupnog ishoda u bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom ili manjom od 3,7 U/mL. U bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom od 3,7 U/mL zabilježena je statistički značajno veća učestalost skupnog ishoda u periodu praćenja od 4 godine

Konačno, analizom Kaplan Meierovih krivulja šestomjesečnog skupnog ishoda utvrđena je statistička značajnost samo za razliku PAI-1 aktivnosti veću od 3,7 U/mL uz χ^2 od 6,546 i p vrijednost od 0,010. Krivulja je prikazana na slici 5.13.



Slika 5.13. Kaplan Meierova krivulja pojavnosti skupnog ishoda unutar 6 mjeseci od infarkta miokarda u skupini bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom i manjom od 3,7 U/mL. Unatoč malom broju ishoda, u bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti većom od 3,7 U/mL zabilježena je statistički značajno veća učestalost skupnog ishoda u periodu od 6 mjeseci

5.3.7. Multivarijatna analiza

Provedeno je testiranje više modela binarne logističke regresije u predviđanju ukupne smrtnosti. Regresija se započne s dvije varijable za koje se očekuje značajan utjecaj na smrtnost: pojavnost srčanog popuštanja i završni TIMI protok. Uz navedene dvije varijable, u model su se pojedinačno uvrstile varijable PAI-1 aktivnosti:

- Kontinuirane varijable
    - vrijednost prvog mjerenja i drugog mjerenja, razlika drugog i prvog mjerenja i postotni porast između dva mjerenja,
- Kategorijske varijable
    - porast veći ili manji od 77% te razlika veća ili manja od 3,7 U/mL.

U takvom modelu statistički značajan doprinos modelu je zabilježen za razliku PAI-1 aktivnosti između dva mjerenja, detalji su prikazani u tablici 5.14. te za razliku PAI-1 aktivnosti veću od 3,7 U/mL što je prikazano u tablici 5.15.

Tablica 5.14. Regresijski model od 3 varijable u kojem razlika PAI-1 aktivnosti statistički značajno doprinosi modelu. Model je statistički značajan uz χ^2 od 18,471 i p=0,0004 te ispravno klasificira 90,5% slučajeva uz objašnjenje varijance u ukupnoj smrtnosti od 35,3% (Nagelkerke R^2).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI za EXP(B)	
							donji	gornji
Srčano popuštanje	0,717	0,999	0,514	1	0,473	2,048	0,289	14,520
Završni TIMI protok	-1,711	0,825	4,304	1	**0,038**	0,181	0,036	0,910
Razlika PAI-1 aktivnosti	0,384	0,191	4,030	1	**0,045**	1,469	1,009	2,137

Tablica 5.15. Regresijski model od 3 varijable u kojem razlika PAI-1 aktivnosti veća od 3,7 U/mL značajno doprinosi modelu. Model je statistički značajan uz χ^2 od 17,848 i p=0,0005 te ispravno klasificira 89,3% slučajeva uz objašnjenje varijance u ukupnoj smrtnosti od 34,2% (Nagelkerke R^2).

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI za EXP(B)	
							donji	gornji
Završni TIMI protok	-1,778	0,838	4,502	1	**0,034**	0,169	0,033	0,873
Srčano popuštanje	0,865	0,983	0,775	1	0,379	2,375	0,346	16,295
Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL	1,793	0,871	4,237	1	**0,040**	6,007	1,090	33,115

Model je potom proširen na ukupno 7 varijabli:

- srčano popuštanje
- završni TIMI protok
- fibrilacija atrija
- anamneza koronarne bolesti
- procedura s implantacijom stenta
- fenomen sporog koronarnog protoka
- po jedna od prethodno navedenih PAI-1 varijabli

Razmatrane su samo varijable koje su u pojedinačnim analizama korelirale s ukupnom smrtnošću uz jednu iznimku. U model je umjesto fenomena odsutnog koronarnog protoka koji je utvrđen u samo jednog bolesnika, a korelirao je sa smrtnošću u ovoj studiji, uvršten fenomen sporog koronarnog protoka, koji u ovoj studiji nije bio statistički povezan sa smrtnošću. U model nisu bile uvrštene varijable s velikim brojem podataka koji nedostaju (kao ejekcijska frakcija lijevog ventrikula), varijable koje se preklapaju (kao što su anamneza koronarne bolesti, anamneza infarkta miokarda, anamneza koronarne intervencije, anamneza kronične terapije aspirinom i klopidogrelom) te ostale varijable sa samo jednim pozitivnim događajem (edem pluća). Pripajanjem svih varijabli u model, statistički značajan doprinos modelu dosegle su slijedeće varijable: fibrilacija atrija, anamneza koronarne bolesti, procedura s implantacijom stenta (zaštitna povezanost) te razlika aktivnosti PAI-1 veća od 3,7 U/mL ($p=0,02$). Model je statistički značajan uz χ^2 od 33,384 i $p<0,0001$ te ispravno klasificira 92,8% slučajeva uz objašnjenje varijance u ukupnoj smrtnosti od 58,9% (Nagelkerke R^2).

Potom se na istom modelu učinila stupnjevita (engl. forward stepwise) analiza. Razlika aktivnosti PAI-1 veća od 3,7 U/mL je uvedena u model u drugom koraku te je održala statističku značajnost unutar modela do kraja analize (detalji su u tablici 5.16.)

Uvođenjem dobi i spola, a potom dodatno i vršnog CPK u model, u cjelovitoj analizi, razlika PAI-1 aktivnosti veća od 3,7 U/mL izgubila je statističku značajnost (u prvom slučaju na modelu od 9 varijabli p=0,051, u drugom slučaju na modelu od 10 varijabli p=0,067), uz porast objašnjenja varijance s 57,4% na 60,9% u oba slučaja (Nagelkerke R^2) i uz istu učestalost ispravnog klasificiranja bolesnika kao i bez dobi, spola i vršnog CPK (92,8%). U stupnjevitoj analizi u oba slučaja rezultat je isti kao onaj prikazan u tablici 5.16. odnosno analiza se također prekida u 5. koraku uz održanu statističku značajnost doprinosa PAI-1 aktivnosti modelu.

Tablica 5.16. Detalji stupnjevite (engl. stepwise) analize regresijskog modela sa 7 varijabli. Model je statistički značajan uz χ^2 u 5. koraku od 32,346 i p<0,0001 te ispravno klasificira 92,8% slučajeva uz objašnjenje varijance u ukupnoj smrtnosti od 57,4% (Nagelkerke R^2).

		B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95% CI za EXP(B)	
								donja	gornja
Korak 1	Završni TIMI protok	-1,829	0,655	7,8	1	**0,005**	0,161	0,044	0,580
Korak 2	Završni TIMI protok	-1,891	0,817	5,353	1	**0,021**	0,151	0,03	0,749
	Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL	2,056	0,797	6,654	1	**0,010**	7,818	1,639	37,298
Korak 3	Završni TIMI protok	-2,181	0,893	5,958	1	**0,015**	0,113	0,02	0,651
	Anamneza koronarne bolesti	2,148	0,886	5,875	1	**0,015**	8,571	1,509	48,695
	Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL	2,176	0,869	6,273	1	**0,012**	8,812	1,605	48,375
Korak 4	Završni TIMI protok	-2,518	1,052	5,733	1	**0,017**	0,081	0,01	0,633
	Anamneza koronarne bolesti	2,526	0,985	6,57	1	**0,010**	12,504	1,812	86,272
	Stent*	-3,152	1,474	4,571	1	**0,033**	0,043	0,002	0,769
	Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL	2,528	0,983	6,616	1	**0,010**	12,528	1,825	86,002
Korak 5	Završni TIMI protok	-1,951	1,079	3,271	1	0,071	0,142	0,017	1,177
	Fibrilacija atrija	3,716	1,546	5,779	1	**0,016**	41,115	1,986	850,992
	Anamneza koronarne bolesti	3,314	1,233	7,227	1	**0,007**	27,496	2,455	308,019
	Stent*	-4,001	1,663	5,786	1	**0,016**	0,018	0,001	0,477
	Razlika PAI-1 > 3,7 U/mL	3,322	1,226	7,34	1	**0,007**	27,725	2,506	306,709

*procedure s postavljanjem stenta

6. Rasprava

U istraživanje je uključeno 87 bolesnika. Broj bolesnika je uvelike ovisio o financijskim aspektima znanstvenog projekta «Metabolički sindrom i akutni infarkt miokarda». Gotovo sva financijska sredstva projekta iskorištena su za kupnju reagensa nužnih za laboratorijske analize. Kako je u protokolu laboratorijske analize PAI-1 aktivnosti bilo nužno zamrzavanje uzoraka s naknadnom analizom, tako su se uz dovoljno vremena mogli provjeriti uključni i isključni kriteriji te su svi bolesnici kojima je u konačnici određena aktivnost PAI-1 uključeni u istraživanje, odnosno nije bilo naknadnog isključivanja analiziranih bolesnika. Drugi razlog za ovoliku veličinu uzorka bila je analiza snage koja je odredila minimalni broj bolesnika na 84. Sličan broj bolesnika nalazi se u dostupnim publikacijama o PAI-1 u akutnom infarktu miokarda. Collet i suradnici analizirali su 153 bolesnika sa STEMI infarktom od kojih je 124 imalo simptome kraće od 12 sati, a od čitave kohorte 35 bolesnika nije liječeno invazivno (79). Van Dreden i suradnici publicirali su rezultate analize 46 bolesnika s infarktom miokarda uspoređujući ih s 34 ispitanika bez vaskularnih bolesti uzimajući u obzir više koagulacijskih pokazatelja (80). U publikaciji nije naveden oblik infarkta niti strategija liječenja bolesnika s infarktom. Inoue je sa suradnicima publicirao prediktivnu vrijednost PAI-1 na razvoj restenoze u stentu analizirajući 66 bolesnika (81), dok su Demircan i suradnici ispitivali *slow-flow* fenomen na 58 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (82).

Izvedba ove studije pokazala je da se i u uvjetima zbrinjavanja hitnog bolesnika, kao što su bolesnici s akutnim infarktom miokarda koji se upućuju na primarnu PCI, može organizirati i izvesti prikupljanje uzoraka, priprema, pohrana i uspješna analiza aktivnosti PAI-1.

6.1. Kliničke osobitosti ispitanika

Kliničke osobitosti bolesnika odgovaraju onima iz većih ispitivanja i registara STEMI bolesnika, no dijelom su uvjetovane uključnim i isključnim kriterijima. Samo kriterijem obvezno prisutnog drugog uzorka krvi vađenog prema protokolu nakon 24 sata od prijema, isključeni su svi bolesnici koji su umrli prvog dana liječenja. Također, u ispitivanju je i 37,9% bolesnika transferiranih iz bolnica u Sisku i Karlovcu, koji su u pravilu u boljem kliničkom statusu u odnosu na netransferirane bolesnike (85).

Srednja dob sa standardnom devijacijom odnosno medijan dobi te udio muškog spola usporediv je s podatcima Nikolić Heitzlera i suradnika o rezultatima Hrvatske mreže primarne PCI iz radoblja 2005. do 2007. godine (85). U istraživanju Colleta i suradnika (79) dob bolesnika je gotovo ista (62±14 godina naprama 61±12), dok je udio muškaraca nešto viši, no riječ je o heterogenijoj skupini ispitanika, od kojih dio nije liječen primarnom PCI te o nešto starijem ispitivanju (rezultati objavljeni 2003. godine). Recentni podatci iz Poljskog registra primarnih PCI pokazuju nešto višu prosječnu dob bolesnika (medijan 64 godine naprema 59 u ovoj studiji) i nešto manju učestalost muškog spola (67,7% naprema 71,3%) (86). Ove razlike su prihvatljive uzimajući u obzir populacijske i epidemiološke trendove uz vremenski razmak među ispitivanjima od 6 do 8 godina. Udio transferiranih bolesnika od 37,9% sličan je udjelu utvrđenom u nacionalnoj analizi rezultata Hrvatske mreže primarne PCI (85) u kojem je od 1.190 bolesnika transferiranih bilo 43,1%. U navedenom istraživanju sudjelovali su i PCI centri u kojima se liječi veći broj transferiranih nego netransferiranih STEMI bolesnika s obzirom na teritorijalnu podjelu nadležnosti zdravstvene skrbi, što može objasniti nižu učestalost transferiranih bolesnika u ovoj studiji. KBC Sestre milosrdnice pruža usluge primarne PCI nešto većem broju osiguranika u vlastitoj nadležnosti (oko 350.000) nego u sklopu mreže (oko 300.000).

Učestalost čimbenika rizika odgovara učestalosti prijavljenoj u sličnim istraživanjima (86, 87). Collet (79), Rakowski (86) i Bernat (87) prijavljuju gotovo istu učestalost hipertenzije, šećerne bolesti, anamneze nikotinizma, kronične upotrebe aspirina i anamneze koronarne bolesti. Rezultati iz RIKS-HIA registra o švedskim bolesnicima sa STEMI infarktom (88) pokazuju nešto višu učestalost primjene aspirina u kroničnoj terapiji u trenutku hospitalizacije zbog STEMI infarkta nego u ovoj studiji (20,4% naprema 15,1%), beta blokatora (22,5% naprema 14,5%), nižu učestalost primjene ACE inhibitora (10,3% naprema 24,1%) te sličnu učestalost primjene statina (8,1% naprema 7,0%). Razlike u učestalosti primjene beta blokatora i ACE inhibitora mogu se dijelom objasniti trendovima u liječenju hipertenzije kao najčešćeg komorbiditeta u populaciji STEMI bolesnika. Podatci iz RIKS-HIA registra odnose se na bolesnike liječene od 1996. do 2006. godine. U narednim godinama kada počinje uključivanje bolesnika u ovu studiju, ACE inhibitori su polako istisnuli beta blokatore kao dominantnu skupinu antihipertenziva, sukladno preporukama stručnih društava.

Bernat, analizirajući bolesnike iz Češke, prijavljuje gotovo iste antropometrijske pokazatelje: srednja visina i težina od 172 cm i 84 kg naprema 173 cm i 83 kg iz ove studije te BMI od 28 kg/m^2 naprema 27 kg/m^2 (87). Podatci o drugim antropometrijskim mjerama za europsku populaciju bolesnika s akutnim STEMI infarktom su izrazito oskudni. Mornar i suradnici publiciraju rezultate 250 bolesnika sa STEMI infarktom od kojih 83,6% ima opseg struka veći od 94 cm za muškarce i 80 cm za žene, odnosno 59,6% veći od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene (89). Lee i suradnici izvještavaju o antropometrijskim pokazateljima oko 3.000 korejskih bolesnika s NSTEACS te prijavljuju srednju vrijednost opsega struka od 86 cm no s obzirom na konstitucijske razlike populacije se ne mogu usporediti (90).

Vremenske varijable u STEMI bolesnika liječenih primarnom PCI od iznimne su važnosti u planiranju strategija reperfuzije (32), no u studijama koje analiziraju druge aspekte rijetko se prijavljuju (ni u jednom od istraživanja referenciranih u Raspravi nije navedeno *pain-to-door* i

door-to balloon vrijeme). Strategije edukacije opće populacije s ciljem ranijeg prepoznavanja i što promptnijeg traženja i pružanja pomoći imaju za cilj redukciju *pain-to-door* vremena odnosno u konačnici redukciju opsega kardiomionekroze jednom kad se reperfuzija uspostavi. Vrijednost od 177,2±144,5 minuta prikazana u ovoj studiji pruža još mjesta za napredak. Očekivano, dulje vrijeme od početka bolova do dolaska u hitnu službu zabilježeno je u bolesnika sa šećernom bolesti. To se može objasniti poznatim promjenama u osjećaju boli u bolesnika sa šećernom bolesti. *Door-to-balloon* vrijeme od 100,2 minute za transferirane bolesnike upućuje na kvalitetnu organizaciju čitavog lanca uključenog u liječenje i transfer bolesnika. Nikolić i suradnici referiraju vrijeme od 123 minute, ali podatci se odnose na ranu fazu implementacije mreže PCI (2005. do 2007. godina) te je u narednih nekoliko godina, uz dodatni napor, postignuto daljnje ubrzanje postupka transfera bolesnika (85). U recentnim smjernicama ESC-a o zbrinjavanju STEMI bolesnika (32) preporučeno *door-to-balloon* vrijeme za transferirane bolesnike je manje od 120 minuta, u protivnom je preporučeno razmotriti fibrinolizu kao primarnu reperfuzijsku strategiju (uz uvjet kratkog vremena od početka simptoma, optimalno manje od 3 sata; u protivnom je transfer ponovno povoljnija strategija reperfuzije). Udio od 89,7% transferiranih bolesnika liječenih tijekom 120 minuta također potvrđuje dobru organizaciju transfera STEMI bolesnika. U bolesnika s prezentacijom u hitnoj službi KBC-a Sestre milosrdnice, vrijeme od prezentacije do reperfuzije iznosi 55,2 minute što je ponovno kraće nego vrijeme koje je publicirao Nikolić (85), a koje iznosi 96 minuta. Nikolić i suradnici prezentiraju podatke 8 centara s mogućnošću primarne PCI, dok se u ovoj studiji analiziraju bolesnici samo jednog centra. Također, riječ je o odmaku od 2 do 5 godina, vremenu u kojem se protokol zbrinjavanja STEMI bolesnika dodatno uhodao. Postotak od 75,0% netransferiranih bolesnika koji zadovoljavaju vremenski okvir od 60 minuta od prezentacije do reperfuzije s primarnom PCI, a koji je etabliran u STEMI smjernicama ESC-a iz 2017. godine (32) pruža dodatni prostor za napredak.

Učestalost prednjeg infarkta miokarda i srčanog popuštanja slična je onim prijavljenim u drugim istraživanjima (79, 85, 87). Učestalost kardiogenog šoka je niža nego u navedenim istraživanjima, što se može dijelom objasniti uključnim i isključnim kriterijima, kako je navedeno u početnom dijelu Rasprave. Jabbari i suradnici analiziraju karakteristike bolesnika s infarktom miokarda koji prije reperfuzije primarnom PCI dožive epizodu fibrilacije ventrikula (91). U bolesnika sa STEMI infarktom publiciraju učestalost od 11,6%, postotak vrlo sličan udjelu utvrđenom ovom studijom (12,6%). Gal i suradnici (92) referiraju učestalost novonastale fibrilacije atrija tijekom prva 24 sata u STEMI bolesnika liječenih primarnom PCI od 4,9%, što je također slično učestalosti u ovom istraživanju (4,7%).

Collet referira vrlo sličnu učestalost višežilne bolesti (79), dok Tanboga i suradnici nalaze 2,0% bolesnika s trombozom unutar stenta kao uzrokom STEMI infarkta u bolesnika liječenih primarnom PCI (93), slično kao u ovoj studiji (2,3%). Raspodjela ciljnih lezija infarkta po koronarnim arterijama, početni i završni TIMI protoci slični su kao u drugim istraživanjima (86, 87), uz nešto višu učestalost TIMI 0 protoka u početnom koronarogramu (75,9% naprema 59,6% iz istraživanja Rakowksog i suradnika), kao i TIMI 3 protoka u završnom koronarogramu u ovoj studiji (86,2% prema 91,4% u istraživanju istog autora). U ovoj studiji nije zabilježen niti jedan bolesnik s TIMI 3 protokom u početnom koronarogramu. Navedeno govori o dobroj selekciji bolesnika, odnosno o ozbiljnosti akutnog aterotrombotskog događaja u svih analiziranih bolesnika. Watanabe i suradnici (94) u bolesnika sa STEMI infarktom liječenim primarnom PCI uz intervenciju vođenu intravaskularnim ultrazvukom prijavljuju učestalost fenomena sporog koronarog protoka od 16,5%, Dong-bao i suradnici (95) u istoj populaciji učestalost od 19,5%, što je rjeđe od 26,4% utvrđeno u ovoj studiji. Watanabe prijavljuje recentne podatke (publikacija iz 2017. godine), uz modernu farmakološku terapiju, dok se u ovoj studiji, kao i u istraživanju Dong-baoa objavljenog 2010. godine, primjenjuje antiagregacijska terapija starijeg datuma (samo klopidogrel). Učestalost trombaspiracije od

14,0% čini se niska, no treba napomenuti da se od vremena kada su liječeni bolesnici u ovoj studiji značaj trombaspiracije značajno promijenio te sada nije preporučena kao rutinska metoda zbog nedostatka koristi, uz višu učestalost embolijskih moždanih udara (32, 96). Bernat (87) referira učestalost od 28% u publikaciji iz 2014. godine, kada je mjesto trombaspiracije u primarnoj PCI bilo nejasno, odnosno od procedure se još očekivala značajna korist. Visoki postotak procedura završio je postavljanjem stenta (95,4%) što također potvrđuje da su regrutirani bolesnici dobro odabrani. Drugi autori prijavljuju vrijednost od 90% (87), odnosno 95,5% (93). U preostalih bolesnika, kao i u referiranim istraživanjima PTCA, odnosno trombaspiracija bila je dovoljna za optimalan rezultat intervencije.

Analiza nalaza laboratorijske obrade pokazuje da su bolesnici uključeni u akutnoj fazi infarkta miokarda s obzirom na srednju vrijednost troponina T od 0,13 μg/L te 25. percentilu od 0,03 μg/L. Vršna razina CPK (3211,97 U/L) također potvrđuje dobru selekciju bolesnika, odnosno ukazuje na očekivanu razinu akutne kardiomionekroze s obzirom da je riječ o bolesnicima s akutnim STEMI infarktom. Analizom lipidograma u akutnoj fazi bolesti može se utvrditi da su srednje vrijednosti ukupnog (5,93 mmol/L) i LDL kolesterola (3,91 mmol/L) iznad razina preporučenih u primarnoj prevenciji. Reindl i suradnici (97) analizirali su 2017. godine povezanost razine LDL kolesterola s mikrovaskularnim oštećenjem u 235 austrijskih bolesnika sa STEMI infarktom liječenim primarnom PCI. Populacija se u karakteristikama poprilično podudarala s populacijom u ovoj studiji (dob, spol, čimbenici rizika, početni i završni TIMI protok, arterija s ciljnom lezijom), dok je BMI bio nešto niži (26,2 kg/m^2 naprema 27,7 kg/m^2). Referirani inicijalni lipidogram je u svim kategorijama bio niži nego u ovoj studiji: LDL 3,31 mmol/L naprema 3,91 mmol/L, ukupni kolesterol 4,99 mmol/L naprema 5,93 mmol/L, triglicerida 1,23 mmol/L naprema 2,06 mmol/L te HDL 1,13 mmol/L naprema 1,17 mmol/L. Navedene se razlike mogu pripisati dijelom razlici u antropometrijskim pokazateljima, s

obzirom na to da su ostale karakteristike populacije slične. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula također je bila slična, 54% u odnosu na 51% iz ove studije.

Svi su bolesnici tijekom PCI bili liječeni nefrakcioniranim heparinom, koji je i dalje u svijetu najčešće primjenjivani antikoagulans tijekom PCI. Prosječna doza od 86,1 U/kg unutar je preporučene doze od 70 do 100 U/kg (32). Ukupno 72,4% bolesnika liječenih inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa i to isključivo eptifibatidom čini se izrazito visoko, no treba imati na umu da su tada aktualne smjernice ESC-a za STEMI iz 2008. godine (98) preporučale rutinsku upotrebu ove terapije uz klasu dokaza IIb, za eptifibatid razinu dokaza C, što je ostalo nepromijenjeno i u smjernicama iz 2012. godine (99). Tek je u smjernicama iz 2017. godine (32) preporuka promijenjena samo za slučajeve «spašavanja» (engl. *bail-out*), u fenomenu sporog ili odsutnog koronarnog protoka ili velikoj količini trombotskih masa. Konačno, pojedini autori prijavljuju sličnu učestalost primjene inhibitora glikoproteina IIb/IIIa kao npr. Tanboga i suradnici (93) koji su 79,9% bolesnika liječili tirofibanom te Collet (79) s 81,5% penetracijom abciksimaba.

U većine bolesnika nakon zahvata provedeno je antikoagulantno liječenje u svrhu sprječavanja tromboembolijske bolesti. Kako je u svih bolesnika PCI učinjena transfemoralnim pristupom, po uspostavljanju hemostaze bolesnici su bili vezani za krevet ukupno oko 30 sati (6 sati nakon procedure do vađenja arterijske femoralne uvodnice, potom još 24 sata do završetka pasivne kompresije). U nastavku je vertikalizacija odnosno rehabilitacija provođena sporim ritmom (s obzirom na femoralni pristup), zbog čega je profilaksa tromboembolijske bolesti provođena sustavno.

Stopostotna penetracija dvojne antiagregacijske terapije u prva 24 sata govori o visokoj razini svijesti o važnosti ove terapije u akutnoj fazi bolesti. Svi bolesnici otpušteni su s aspirinom, dok dvojici bolesnika nije ordiniran klopidogrel u trajnoj terapiji. Razlog za izostavljanje terapije međutim nije bio opravdan. Radilo se o intervencijama bez postavljanja stenta, što nije

sukladno današnjim preporukama koje sugeriraju jednogodišnje liječenje dvojnom antiagregacijskom terapijom bez obzira na strategiju reperfuzije. Visoka penetracija preostalih klasa lijekova tijekom 24 sata, a pogotovo u preporukama pri otpustu (primjerice 90,7% penetracija statina kod otpusta u netransferiranih bolesnika) potvrđuje da je medikamentno liječenje i po otpustu sukladno smjernicama ESC-a.

Zabilježeno prosječno trajanje liječenja od 8,1 dan za bolesnike s područja nadležnosti KBC-a Sestre milosrdnice je dulje nego u sličnim ispitivanjima. Mentias i suradnici (100) u analizi 20 godišnjeg liječenja bolesnika primarnom PCI referira trajanje bolničkog liječenja od 6,0 dana za razdoblje od 1995. do 1999. godine te 4,2 dana za razdoblje od 2005. do 2009. godine. Ovakvi rezultati su dijelom posljedica i nedostatka stimulativnih, odnosno limitirajućih mjera na trajanje bolničkog liječenja u razdoblju ispitivanja. Trajanje liječenja transferiranih bolesnika u KBC-u Sestre milosrdnice determinirano je organizacijom mreže primarne PCI i sukladno je trajanju bolničkog liječenja u PCI centrima sa sličnom strukturom mreže primarne PCI.

Bolnička smrtnost od 2,3% niža je nego u istraživanju Nikolića i suradnika od 4,4% (85) te Colleta i suradnika od 5,9% (79). Dizajn ovog ispitivanja, kojem je uvjet da je bolesnik hospitaliziran (a time i živ) 24 sata nakon prijema, izravno utječe na bolničku smrtnost, čime se može objasniti razlika smrtnosti u odnosu na Nikolićevo istraživanje. Colletovo istraživanje, s druge strane, analizira različitu kohortu bolesnika, dijelom sa subakutnim infarktom miokarda, dok liječenje nije u svih bolesnika bilo intervencijsko, čime se također može objasniti dio razlika u smrtnosti. Recentne PCI studije prijavljuju nižu bolničku smrtnost, kao npr. studija Bernata i suradnika iz 2014. godine s 2,7% (87).

6.2. Aktivnost PAI-1

Srednja vrijednost aktivnosti PAI-1, zabilježena u prvom uzorku, unutar je referentnih vrijednosti zabilježenih u zdravoj populaciji (84), što je očekivano, s obzirom na to da se PAI-1 ponaša kao reaktant akutne faze upale te je u vrijeme prvog uzorkovanja upalna reakcija uzrokovana kardiomionekrozom u samom začetku. Srednja vrijednost aktivnosti PAI-1 zabilježena u drugom uzorku statistički je značajno viša ($p<0,001$) čime se može potvrditi obrazac porasta kao i u ostalim reaktantima akutne faze. Collet i suradnici u svom istraživanju nisu utvrdili razliku između početnog i kontrolnog mjerenja koncentracije PAI-1 nakon 24 sata (79), no kako je u uvodnom dijelu pojašnjeno, mjerenje koncentracije PAI-1 ne pruža informaciju o udjelu aktivnog, inaktivnog i latentnog oblika proteina, što se mjerenjem aktivnosti može postići. Vremena uzorkovanja (odmah prilikom prijema i nakon 24 sata) koja ovise o trenutku prijema, odgovorna su za znatne varijacije raspona zabilježenih vrijednosti – minimalne vrijednosti su na donjoj razini detekcije, a maksimalne vrijednosti u prvom uzorku 9,1 U/mL te u drugom na gornjoj razini detekcije (što je 9,2 U/mL). Dnevni ritam aktivnosti PAI-1 poklapa se u potpunosti za prvi uzorak s ritmom zabilježenim u zdravoj populaciji te gotovo u potpunosti za drugi uzorak (69), u kojem je najniža vrijednost zabilježena jedan vremenski interval ranije. Uzimajući u obzir navedeno, opravdan je dizajn istraživanja kao u ovoj studiji, s naglaskom na analizi promjene aktivnosti PAI-1 u 24-satnom intervalu, čime se mogu pobiti varijacije u dnevnom ritmu aktivnosti PAI-1 pojedinačnih mjerenja. Isti dizajn ispitivanja koristili su Collet i suradnici (79).

Analiza korelacija kontinuiranih varijabli i aktivnosti PAI-1 također pokazuje da se vrijednosti prvog mjerenja ponašaju kao u zdravoj populaciji. Zabilježena je statistički značajna korelacija s antropometrijskim pokazateljima: težina, BMI, opseg struka i bokova, i to najsnažnije za BMI ($p<0,001$). Ovakva povezanost u bolesnika s metaboličkim sindromom potvrđena je i u odsutnosti koronarne bolesti (101). Kako je već spomenuto, može se pretpostaviti da akutna

bolest još nije stigla utjecati na aktivnost PAI-1 u vrijeme prvog uzorkovanja. U drugom uzorkovanju korelacija s antropometrijskim pokazateljima gubi se u potpunosti, dok se registrira korelacija s ukupnim kolesterolom i HDL kolesterolom. Priroda ove povezanosti nije jasna, ne može se jednostavno objasniti i do sada nije opisana. Analizirajući postotni porast aktivnosti PAI-1 utvrdi se ponovno korelacija s antropometrijskim pokazateljima i to negativna, no uz sve ρ koeficijente manje od 0,25 te uz p vrijednosti značajne za težinu, BMI i opseg bokova. Dijeleći bolesnike u skupinu s porastom PAI-1 aktivnosti većom i manjom od 77% (vrijednost koja najbolje diskriminira bolesnike ovisno o ukupnoj smrtnosti, granica je određena ROC analizom) zabilježi se statistički značajna razlika u tjelesnoj težini i opsegu bokova te gotovo značajna razlika u BMI (p=0,065), s tim da su svi navedeni pokazatelji niži u bolesnika s porastom PAI-1 aktivnosti iznad 77% (vrijednost povezana s višom smrtnosti, kako je u nastavku obrazloženo). Po pitanju antropometrijskih varijabli može se dakle zaključiti da se prva vrijednost PAI-1 aktivnosti ponaša kao u zdrave populacije, apsolutni porast aktivnosti u drugom mjerenju nije u korelaciji s antropometrijskim pokazateljima, a relativni porast (odnosno postotni porast) inverzno je povezan s antropometrijskim pokazateljima. Temeljem ovih rezultata, prekomjerna težina, povišen BMI i abdominalna pretilost povezani su s povišenom aktivnosti PAI-1 u ranoj fazi bolesti, moguće kao odraz kronično aktiviranog PAI-1 sustava, no nakon 24 sata bolesti rezultiraju manjim postotnim porastom aktivnosti PAI-1. Ovakvi podatci do sada još nisu publicirani i moguća su pozadina svojevrsnog paradoksa debljine (engl. *obesity paradox*). Naime, poznato je da bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom (engl. *overweight*) definiranom kao BMI do 25 do 30 kg/m^2, kao i bolesnici s pretilosti (engl. *obesity*) s BMI više od 30 kg/m^2 češće obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti, no jednom kad obole imaju manju stopu smrtnosti od bolesnika s normalnom ili niskom tjelesnom težinom. Tek u skupini bolesnika s trećim stupnjem pretilosti (BMI viši od 40 kg/m^2) registriraju se više stope smrtnosti u usporedbi s preostalim skupinama (102). Uzroci ovakve

distribucije smrtnosti nisu u potpunosti jasni. Ovakav trend je zabilježen i u ovoj studiji (slika 5.6.), no razina statističke značajnosti nije dosegnuta. Statistički značajna negativna povezanost postotnog porasta PAI-1 aktivnosti s BMI i ostalim antropometrijskim pokazateljima mogući je dio pozadine ovog paradoksa.

Vršna vrijednost CPK nije korelirala ni s jednom od analiziranih kvantitativnih varijabli PAI-1 aktivnosti u Spearmanovom testu korelacije, no u analizi kategorijskih varijabli PAI-1 aktivnosti Mann-Whitney U testom statistička značajnost je dosegnuta za razliku između dva mjerenja veću od 3,7 U/mL (p=0,010; ostale kategorijske PAI-1 varijable nisu dosegle statističku značajnost). Ova povezanost, međutim perzistira kao neovisna u modelima logističke regresije i statistički je značajna u više modela. Vršni CPK dobro korelira s opsegom kardiomionekroze u STEMI infarktu, može se koristiti kao surogatni biljeg volumena ili mase oštećenog tkiva, a povezan je s lošim ishodom u čitavom spektru akutnih koronarnih sindroma (103). U ovoj studiji je korišten najčešće primjenjivani protokol utvrđivanja vršnog CPK, koji se sastoji od kontrole nalaza svakih 6 sati do utvrđivanja prvog nalaza koji je u opadanju. Sam opseg kardiomionekroze tijekom STEMI infarkta uvjetovan je brojnim čimbenicima, od kliničkih (duljina simptoma ishemije, masa miokarda), preko terapijskih (izbor strategije reperfuzije, farmakološka terapija), do intervencijskih (uspjeh reperfuzije, opseg koronarne bolesti). U ovoj studiji vršni CPK je negativno korelirao s početnim TIMI protokom i ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula te s fenomenom sporog koronarnog protoka, uz već spomenutu korelaciju s PAI-1 aktivnosti. Prihvatljivo objašnjenje ovih rezultata je da su angiografski nepovoljni fenomeni (nizak početni TIMI protok i fenomen sporog protoka) uzrok viših vrijednosti vršnog CPK, naravno ne i jedini, dok je niža ejekcijska frakcija posljedica višeg vršnog CPK odnosno većeg opsega kardiomionekroze. Na koji način je PAI-1 aktivnost povezana s vršnim CPK nije do kraja jasno. Dio objašnjenja moguće otpada na funkciju PAI-1 aktivnosti kao reaktanta akutne faze te bi veća razina oštećenja miokarda, zajedno s ostalim

biljezima upale prouzročila i porast aktivnosti PAI-1. Drugi dio možda leži u nedovoljno jasnim, ali potpuno logičnim povezanostima (moguće i uzročnim) aktivnosti PAI-1 sustava s nepovoljnim angiografskim fenomenima. Ukoliko je ova povezanost uzročna, to bi otvorilo mogućnosti za nove farmakološke ciljeve u akutnim koronarnim sindromima.

Collet je u svom istraživanju utvrdio, kako navodi «blagu povezanost» (p=0,045) vršnog troponina I i porasta koncentracije PAI-1 uz napomenu razlika u ispitanicima i metodologiji kako je ranije opisano (79). U ovoj studiji nije zabilježena korelacija s troponinom T (mjerenim samo pri prijemu), kojeg možemo koristiti kao biljeg akutnosti kliničke slike, odnosno trajanja ishemije miokarda. Hipotetska povezanost početnog troponina T i aktivnosti PAI-1 može se pretpostaviti s obzirom na to da je u ovoj studiji već potvrđena statistički značajna razlika između prvog i drugog mjerenja aktivnosti PAI-1 (zabilježen je značajan porast aktivnosti). U tom smislu, dulje vrijeme ishemije rezultiralo bi višom vrijednosti troponina T prilikom prijema, a također i višom razinom PAI-1 aktivnosti. Međutim, očito je kinetika porasta ovih dviju varijabli različita, pa izravna povezanost nije dokazana. Istim razlogom se može objasniti i odsutnost povezanosti *pain-to-door* vremena i aktivnosti PAI-1, koju nije utvrdio ni Collet (79).

Analize razlika učestalosti kategorijskih varijabli pokazale su veću učestalost upotrebe trombaspiracije u skupini bolesnika s porastom aktivnosti PAI-1. Sve testirane varijable PAI-1 aktivnosti pokazale su istu i visoku statističku značajnost ove povezanosti. Povezanost perzistira i u multivarijatnoj analizi te je trombaspiracija jedina neovisna varijabla uz pojavnost srčanog popuštanja u regresijskom modelu. Dva su moguća uzroka ove povezanosti:

- Metoda trombaspiracije može prouzročiti fragmentaciju tromba i svojevrsni rasap raznih koagulacijskih čimbenika iz tromba, aktiviranih trombocita i podležećeg rupturiranog plaka u cirkulaciju, pa tako i većih količina PAI-1;

- Druga mogućnost je da je trombaspiracija samo biljeg velike količine intrakoronarnih trombotskih masa (što i jest indikacija za primjenu ove metode) koje su same po sebi i prije primjene trombaspiracije uzrok povišene aktivnosti PAI-1.

Prvu mogućnost podupire činjenica da je opseg fragmentacije trombotskih masa stvarno velik, a metoda se ponekad ponavlja više puta. Često se analizom aspiriranog materijala ne nađe kompaktna trombotska masa nego trombotski partikli i raspadni elementi plaka. Izvlačenjem trombaspiracijskog katetera iz koronarne arterije struja krvi raspršiprema periferiji sve preostale fragmente tromba i sada dijelom odljuštenog aterosklerotskog plaka. Protiv ove tvrdnje može se konstatirati da su preostale metode koje se koriste tijekom primarne PCI kao što su balonska angioplastika i postavljanje stenta tek nešto manje agresivne od trombaspiracije te se i navedenim metodama postigne također fragmentacija tromba i destrukcija plaka, no ipak u manjoj mjeri. Analizirajući drugu tvrdnju postavlja se logično pitanje zbog čega u tolikom obimu veće trombotske mase ne podignu značajnije i prvu vrijednost aktivnosti PAI-1. O ovom tipu povezanosti razlika učestalosti trombaspiracije i kategorijskog porasta PAI-1 aktivnosti ne postoje podatci u literaturi. Ukoliko je sama metoda trombaspiracije odgovorna za porast aktivnosti PAI-1, navedeno može imati utjecaja na ishod intervencijskog liječenja. Recentnim studijama TAPAS (42) i TOTAL (43) nije dokazana korist od rutinske trombaspiracije u svih bolesnika sa STEMI infarktom, a u podlozi ovih rezultata može biti među ostalim i porast aktivnosti PAI-1. Treba napomenuti da u obje navedene randomizirane studije, u skupini bolesnika randomiziranih za rutinsku trombaspiraciju nije zabilježena viša učestalost kardiovaskularne smrtnosti (ali jest veća incidencija ishemijskog moždanog udara).

U skupini bolesnika s porastom PAI-1 aktivnosti utvrđena je veća učestalost bolesnika kojima nije postavljen stent prilikom primarne PCI. Ti bolesnici su bili stariji, nižeg početnog TIMI protoka te im je češće primjenjivana metoda trombaspiracije, što može dijelom objasniti navedenu razliku. Poznato je da se u metodi primarne PCI procedura u pravilu završava

postavljanjem stenta osim u slučajevima kada se nakon početnog postupka (balonska angioplastika i/ili trombaspiracija uz primjenu inhibitora glikoproteina IIb/IIIa) ne može detektirati rezidualna stenoza koronarne arterije. U takvih je bolesnika postignuta kompletna rezolucija i tromba i aterosklerotskog plaka, pa možemo pretpostaviti da je učinak na rasap tromba u svih bolesnika bio identičan onom prilikom trombaspiracije. Treba napomenuti da je polovica ovih bolesnika umrla tijekom četverogodišnjeg praćenja, što je statistički značajno viša smrtnost nego u preostaloj skupini bolesnika.

Ista povezanost je utvrđena i za bolesnike kojima nije propisan klopidogrel prilikom otpusta, no treba istaknuti da je tada izostanak klopidogrela samo biljeg intervencije bez postavljanja stenta. Ni teoretski se ne može povezati izostanak propisivanja klopidogrela prilikom otpusta s porastom aktivnosti PAI-1 u prva 24 sata s obzirom na to da su svi bolesnici prije intervencije dobili bolus dozu klopidogrela, tj. prilikom prvog i drugog uzorkovanja svi su bolesnici bili pod terapijom klopidogrelom.

U skupini bolesnika s porastom PAI-1 aktivnosti zabilježena je veća učestalost sindroma srčanog popuštanja. Istu povezanost je prijavio i Collet uz p vrijednost od 0,004 (79). U ovoj studiji statistička značajnost perzistira i u multivarijatnoj analizi. Porast PAI-1 aktivnosti može se dijelom pripisati reakciji akutne faze upale obzirom na patofiziološke procese koji se u srčanom popuštanju pokreću. Brojne su publikacije dokazale prognostičku važnost raznih pokazatelja upale u bolesnika s infarktom miokarda. U ispitivanju objavljenom 2017. godine na malom broju bolesnika (svega 81) Stumpf i suradnici su dokazali korelaciju vršne vrijednosti CRP-a i pojavnosti sindroma srčanog popuštanja te negativnu korelaciju CRP-a i ejekcijske frakcije lijevog ventrikula u STEMI infarktu liječenom primarnom PCI (104). Slična se korelacija može očekivati i za porast PAI-1 aktivnosti. Treba napomenuti da u ovoj studiji nije utvrđena povezanost PAI-1 s CRP-om, međutim mjerena je samo jedna vrijednost CRP-a i to prilikom prijema. Vršnu vrijednost CRP-a Stumpf je zabilježio u prosjeku u uzorku 48 sati

nakon prijema. Osim navedenog, objašnjenje može biti i u povezanosti PAI-1 aktivnosti i vršnog CPK. U ovoj studiji vršni CPK nije bio značajno viši u bolesnika sa srčanim popuštanjem, ali je porast PAI-1 aktivnosti povezan s višom vrijednosti vršnog CPK, što može objasniti dio povezanosti PAI-1 i srčanog popuštanja. Također, PAI-1 je bio značajno viši u bolesnika s prednjim infarktom miokarda, bolesnika s ciljnom lezijom u LAD, u bolesnika s nižim završnim TIMI protokom te u žena. Treba napomenuti da su sve navedene karakteristike povezane s lošim dugoročnim ishodom bolesnika s infarktom miokarda (105-107). Sve navedeno upućuje na veći opseg kardiomionekroze u takvih bolesnika. Koji patofiziološki mehanizam stoji u pozadini ove povezanosti nije do kraja jasno iz ove studije. Moguće je da porast aktivnosti PAI-1 višom razinom inhibicije endogene fibrinolize otežava reperfuziju na mikrovaskularnoj razini (npr. sprječavanjem trombolize mikropartikala tromba emboliziranih u perifernu koronarnu cirkulaciju tijekom intervencije) ili pogoršava reperfuzijsku ozljedu nakon otvaranja koronarne arterije s lezijom odgovornom za infarkt miokarda. Navedeno je samo špekulacija koju je potrebno analizirati u daljnjim ispitivanjima. Takve promjene u mikrocirkulaciji mogu biti u pozadini fenomena sporog koronarnog protoka.

Pojavnost fenomena sporog koronarnog protoka bila je učestalija u skupini bolesnika s razlikom PAI-1 aktivnosti iznad 3,7 U/mL. Dobro je dokumentiran utjecaj fenomena sporog koronarnog protoka na kratkoročnu i dugoročnu prognozu infarkta miokarda (39, 95). Trombaspiracija kao ni tehnologija usmjerena zaštiti distalnih segmenata (engl. *distal protection device*) nisu donijele rezultata u prevenciji ovog fenomena (94) te se u recentnim preporukama ESC-a o liječenju STEMI infarkta rutinski ne preporučuju (32). U citiranim studijama bolesnici s ovim fenomenom bili su stariji, s duljim trajanjem tegoba, nižom ejekcijskom frakcijom i višim LDL-om prilikom prijema. Slični trendovi zabilježeni su i u ovoj studiji (razlike u LDL i ejekcijskoj frakciji nisu dosegle statističku značajnost). U literaturi se spominje isprepletenost više patofizioloških mehanizama u podlozi ovog fenomena (108): poremećaja mikrocirkulacije,

okultna ateroskleroza, upalni procesi, endotelna disfunkcija i embolizacija aterotrombotskog materijala u perifernu koronarnu cirkulaciju. Utjecaj PAI-1 se može očitovati u gotovo svim od navedenih mehanizama.

Linearna regresija upućuje na neovisnu povezanost srčanog popuštanja i metode trombaspiracije s porastom PAI-1 aktivnosti, a statistička značajnost perzistirala je u svim analiziranim modelima i u kategorijskim i u kontinuiranim PAI-1 varijablama.

6.3. Ishodi

Od kategorijskih varijabli, ustanovljena je korelacija ukupne smrtnosti s uobičajnim prognostičkim pokazateljima. Anamneza koronarne bolesti (kategorije prethodna koronarna bolest, prethodna PCI i prethodni infarkt miokarda) dobro je korelirala s ukupnim mortalitetom. Podatci o kroničnoj upotrebi aspirina i klopidogrela mogu se shvatiti kao biljezi prethodne koronarne bolesti. Sindrom srčanog popuštanja, pa čak i edem pluća unatoč samo jednom bolesniku, dosegli su razinu statistički značajne povezanosti s ukupnim mortalitetom (p=0,006 i p=0,014). Isto nije potvrđeno za pojavnost kardiogenog šoka, no treba razložiti da je šok zabilježen u samo 3 bolesnika od kojih je jedan umro tijekom bolničkog liječenja, a preostali su živi i nakon razdoblja praćenja. Na ovako malom uzorku bolesnika s kardiogenim šokom ne iznenađuje odsutnost povezanosti s mortalitetom. Lošiji završni TIMI protok, fenomen odsutnog koronarnog protoka i intervencije bez postavljanja stenta bile su očekivano učestalije u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom. Pojavnost fibrilacije atrija također je korelirala s ukupnom smrtnošću. Značaj novonastale fibrilacije atrija na kratkoročnu i dugoročnu prognozu bolesnika sa STEMI infarktom dobro je dokumentiran (92, 109). U ovoj studiji povezanost je statistički značajna unatoč samo 4 novonastale fibrilacije atrija (p=0,038). Transferirani bolesnici bili su manje zastupljeni u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom (p=0,027), što se može objasniti selekcijom bolesnika prilikom određivanja podobnosti za transport.

Od kontinuiranih varijabli statističku značajnost je dosegla ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (p=0,014) te trajanje bolničkog liječenja izraženo u danima. Od analiziranih laboratorijskih nalaza, samo je razina triglicerida prilikom prijema dosegla statistički značajnu povezanost s ukupnim mortalitetom, no pomalo neočekivano, u negativnoj predikciji. Slične rezultate prijavljuje i Cheng sa suradnicima analizirajući 247 bolesnika sa STEMI infarktom liječenih primarnom PCI (110). Ovakva povezanost može se dvojako razložiti:

- Razina triglicerida je odraz ukupnog nutritivnog statusa, snižena razina upućuje na loš nutritivni status te više nego klasična antropometrija može upućivati na sarkopeniju čime je sposobnost oporavka odnosno preživljavanja infarkta smanjena;
- Trigliceridi nemaju presudnu ulogu u akutnom aterotrombotskom događaju; oni su nedužni promatrač (engl. *bystander*), u patohistološkim analizama odgovornih lezija infarkta nisu presudna komponenta, mogu imati zaštitničku ulogu u infarciranom, omamljenom i reperfuzijom oštećenom miokardu (110).

Cheng prijavljuje veću učestalost fibrilacije atrija, fibrilacije ventrikula, srčanog popuštanja i kardiogenog šoka u skupini bolesnika s višom razinom triglicerida. Isto je zabilježeno za fibrilaciju atrija (2,1 naprema 0,8 mmol/L, p=0,003), sličan trend, ali bez statističke značajnosti za srčano popuštanje (2,1 naprema 1,6 mmol/L, p=0,164), dok su u kategorijama kardiogenog šoka (2,06 i 2,03 mmol/L) i fibrilacije ventrikula (2,05 i 2,08 mmol/L) vrijednosti triglicerida vrlo slične. Ovakav nalaz može imati velike implikacije na razinu agresivnosti kojom liječimo bolesnike s hipertrigliceridemijom, pogotovo u akutnoj fazi bolesti. Nedvojbena je uloga dugoročne hipertrigliceridemije u razvoju i progresiji ateroskleroze, no prema ovdje prezentiranim podatcima, u akutnoj fazi STEMI infarkta nije nužno inzistirati na niskim vrijednostima triglicerida.

6.4. Aktivnost PAI-1 i ishodi

U statističkim analizama učinjenim u ovoj studiji aktivnost PAI-1 korelirala je sa svim varijablama smrtnog ishoda (bolnička, vanbolnička i ukupna smrtnost). Najviša razina značajnosti utvrđena je analizirajući ukupnu smrtnost, što je shvatljivo s obzirom na najveći broj događaja. Slični rezultati se dobiju χ^2 testom, Mann Whitney U testom i analizom Kaplan Meierovih krivulja preživljenja. Značajna povezanost detektirana je za varijable drugog uzorka, razlike i postotnog porasta PAI-1 aktivnosti. Sličnu povezanost je utvrdio i Collet, iako u svom istraživanju referira rezultate o 30-dnevnoj smrtnosti (79).

Od preostalih mjerenih ishoda, utvrđena je povezanost sa sindromom nestabilne angine pektoris u razdoblju praćenja, dok drugi ishodi (infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, moždani udar) nisu dosegli statističku značajnost.

Povezanost je utvrđena za skupni ishod tijekom šest mjeseci, no ona je vođena ponajprije sa smrtnošću s obzirom na to da su od šest zabilježenih ishoda četiri bile smrti te za skupni ishod u periodu praćenja od četiri godine (samo za PAI-1 aktivnosti u drugom mjerenju veću od 8,55 U/mL).

Kaplan Meierovim krivuljama preživljenja utvrđena je statistička značajnost u više testiranih varijabli. Krivulje dugoročnog preživljenja su značajne za sve testirane varijable (razliku PAI-1 aktivnosti veću od 3,7 U/mL, postotni porast veći od 77%, aktivnost u drugom mjerenju veću od 4,35 U/mL i 8,55 U/mL). Krivulje preživljenja razdvajaju se rano, u prvoj godini praćenja, a statistička značajnost održana je i u analizi izvanbolničke smrtnosti. Ovakvi podatci do sada nisu publicirani. Značajnost je zabilježena i za skupni ishod u periodu praćenja od šest mjeseci (za razliku između dva mjerenja veću od 3,7 U/mL) i četiri godine (za vrijednost PAI-1 aktivnosti u drugom mjerenju veću od 8,55 U/mL i razliku između dva mjerenja veću od 3,7 U/mL).

Pozadinu ove povezanosti nije moguće jednoznačno interpretirati. Kako je u ovoj studiji utvrđeno, PAI-1 aktivnost bila je povezana s više klinički važnih varijabli – pojavnosti srčanog popuštanja, intervencijama bez postavljanja stenta, trombaspiracijom, dijelom antropometrijskih varijabli, razinom vršnog CPK, fenomenom sporog koronarnog protoka, završnim TIMI protokom. U multivarijatnoj analizi značajna povezanost PAI-1 aktivnosti je perzistirala za pojavnost srčanog popuštanja (varijable koja je bila povezana i sa smrtnošću) te za trombaspiraciju, vršnu vrijednost CPK i spol (koje nisu bile povezane sa smrtnošću). Neke klinički važne varijable, kao što su dob i ejekcijska frakcija, nisu bile povezane s povišenom aktivnosti PAI-1. Stoga bi se povezanost PAI-1 s dugoročnim ishodom mogla sumirati i protumačiti na slijedeći način:

1. Dio povezanosti otpada na hemodinamski status tijekom hospitalizacije, a vezan je na neovisnu povezanost srčanog popuštanja i porasta PAI-1; nije do kraja jasno kojim bi patofiziološkim mehanizmom ove dvije varijable bile povezane; odsutnost povezanosti ejekcijske frakcije lijevog ventrikula i PAI-1 aktivnosti može se pripisati malom broju ispitanika uz podatke dostupne za tek dio ispitanika (Collet je ovu povezanost potvrdio u svom istraživanju); s druge strane, povezanost s vršnim CPK, infarktom prednje stijenke, fenomenom sporog koronarnog protoka, finalnim TIMI protokom i zahvaćenošću LAD govore o predikciji značajnog opsega kardiomionekroze.
2. Drugi dio povezanosti otpada na protektivnu ulogu antropometrijskih pokazatelja, odnosno negativnu povezanost BMI, težine i opsega bokova s porastom PAI-1; ova povezanost bi mogla odgovarati dijelu paradoksa debljine, kako je ranije protumačeno, iako u ovoj studiji nije utvrđena povezanost antropometrijskih parametara s ishodom, što je također moguća posljedica veličine uzorka.
3. Treći dio povezanosti je najmanje jasan i upitne je važnosti, a odnosi se na povezanost trombaspiracije i porasta PAI-1 aktivnosti; ova povezanost je također ostala neovisna u

multivarijatnoj analizi, no do sada nije rastumačena i nije ju moguće jednoznačno razjasniti; naime, u velikim randomiziranim studijama rutinska primjena trombaspiracije nije bila povezana s lošim dugoročnim ishodom; ovdje je moguće da je metoda trombaspiracije svojevrsni biljeg druge kliničke situacije kao što je npr. obilje trombotskih masa, nepovoljan koronarni protok itd.; ipak, ostaje jasna i snažna statistička poveznica ove metode s porastom PAI-1 i u multivarijatnoj analizi.

4. Četvrti dio otpada na ovom studijom neutvrđenu i nerazjašnjenu povezanost; primjerice, u ovoj studiji nisu uzeti u obzir drugi pokazatelji koagulacije, fibrinolize, endotelne disfunkcije, hemodinamski pokazatelji, kao ni dinamika laboratorijskih nalaza, npr. CRP-a, fibrinogena i slično.

Pretpostavka je da je razina porasta PAI-1 aktivnosti zabilježena u akutnoj fazi infarkta miokarda svojevrsna fenotipska karakteristika jedinke, nazovimo je *reaktabilnost PAI-1 sistema*. Ta reaktabilnost mogla bi se kao obrazac ponavljati i u ostalim akutnim stanjima ili bi bila povezana s kroničnim statusom PAI-1 sistema. Time bi se mogla objasniti povezanost kratkoročnog učinka (porast aktivnosti PAI-1 tijekom 24 sata) i dugoročnog (višegodišnjeg) ishoda. Ne može se, međutim, tvrditi da je priroda ove povezanosti uzročno-posljedična, ali se isto ne može ni opovrgnuti. S teoretskog stanovišta, PAI-1 sistem je iznimno aktivan u svim segmentima akutnog aterotrombotskog događaja kao što je STEMI infarkt: izlučuju ga aktivirani trombociti, pojavljuje se u endotelnim stanicama, makrofazima unutar plaka, kao i glatkim mišićnim stanicama, a značajan je u perzistiranju i zaustavljanju pregradnje novonastalog tromba.

Dokaz u smjeru uzročno-posljedične povezanosti bilo bi raščlanjivanje uzroka smrti u bolesnika sa smrtnim ishodom, odnosno potvrda da se radilo o smrti u sklopu recidiva aterotrombotskog događaja. S druge strane, u tom slučaju mogla bi se očekivati viša razina PAI-1 aktivnosti u bolesnika s recidivom infarkta miokarda u razdoblju praćenja u bolesnika, što se u ovoj studiji

nije utvrdilo (PAI-1 aktivnost nije bila statistički značajno viša u bolesnika s recidivom ne-fatalnog infarkta, p je najniži za apsolutnu vrijednost PAI-1 aktivnosti u drugom uzorku prema Mann-Whitney U testu i iznosi 0,159), ali se viša aktivnost utvrdila u skupini bolesnika s pojavnošću sindroma nestabilne angine pektoris u periodu praćenja (p=0,015 za PAI-1 aktivnost u drugom uzorku, Mann-Whitney U test). Eventualna uzročno-posljedična povezanost imala bi veliki utjecaj u smjeru daljnjeg razvoja i primjene antagonista PAI-1, farmakološke skupine koja još nije u rutinskoj kliničkoj upotrebi (111).

Visoka razina statističke značajnosti povezanosti PAI-1 aktivnosti i dugoročnog ishoda perzistira i u binarnoj logističkoj regresiji. PAI-1 aktivnost se pozicionira na 4. mjesto po značajnosti, iza intervencija bez postavljanja stenta, fibrilacije atrija i anamneze koronarne bolesti. Na ovako malom broju bolesnika aktivnost PAI-1 zadržava statističku značajnost i u modelima s 9 ili 10 varijabli u stupnjevitoj analizi. Nužno je ipak istaknuti da se u regresiji nije mogla koristiti jedna od ključnih kliničkih varijabli, a to je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, zbog znatnog udjela podataka koji nedostaju. S druge strane, u modelu od svega tri varijable – završni TIMI protok, aktivnost PAI-1 i pojavnost srčanog popuštanja, PAI-1 aktivnost značajno doprinosi modelu, dok pojavnost srčanog popuštanja kao svojevrsni biljeg ejekcijske frakcije to ne čini.

7. Zaključci

1. Plazmatska aktivnost PAI-1 mjerena kod prijema bolesnika s akutnim infarktom miokarda nema prediktivnu vrijednosti u procjeni ishoda liječenja (Mann-Whitney U test; p=0,289).
2. Razlika između plazmatske aktivnosti PAI-1 mjerene kod prijema i nakon 24 sata povezana je upravno proporcijalno s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima ishoda akutnog infarkta miokarda: i) infarktom miokarda prednje stjenke srca (χ^2 test; p=0,035); ii) akutnim srčanim popuštanjem (Fisherov test; p=0,005); iii) nižim završnim TIMI protokom (Fisher-Freeman-Halton test; p=0,033); iv) fenomenom sporog koronarnog protoka (χ^2 test; p=0,029); v) višom razinom vršnog CPK (Mann Whitney U test; p=0,010); vi) ženskim spolom (χ^2 test, p=0,010).
3. Plazmatska aktivnost PAI-1 mjerena 24 sata nakon prijema, kao i porast plazmatske aktivnosti PAI-1 u odnosu na bazalnu vrijednost značajni su prediktori ranog, bolničkog (p=0,006) i kasnog 4-godišnjeg smrtnog ishoda (p<0,001).
4. Plazmatska aktivnost PAI-1 mjerena 24 sata nakon prijema, kao i porast plazmatske aktivnosti PAI-1 u odnosu na bazalnu vrijednost značajni su prediktori 6-mjesečnog skupnog ishoda (p=0,010).
5. Prediktivnu vrijednost lošijeg dugoročnog ishoda akutnog infarkta miokarda imaju slijedeće granične vrijednosti plazmatske aktivnosti PAI-1:
    a. plazmatska aktivnost PAI-1 mjerena 24 sata nakon prijema viša od 8,55 U/mL (χ^2 test; p<0,001);
    b. postotni porast plazmatske aktivnosti PAI-1 unutar 24 sata viši od 77% (χ^2 test; p=0,005);
    c. razlika između dva uzorka plazmatske aktivnosti PAI-1 mjerena odmah i nakon 24 sata viša od 3,7 U/mL (χ^2 test, p<0,001).

6. Porast plazmatske aktivnosti PAI-1 statistički je značajno manji u bolesnika više tjelesne težine (Spearmanov koeficijent korelacije; p=0,048) i većeg opsega bokova (p=0,029).
7. Kronična terapija prije nastanka akutnog infarkta miokarda i lijekovi primijenjeni tijekom akutnog liječenja akutnog infarkta miokarda (uključujući dozu nefrakcioniranog heparina i eptifibatid) nisu povezani s plazmatskom aktivnosti PAI-1.
8. Razlika plazmatske aktivnosti PAI-1 bolesnika s akutnim infarktom miokarda mjerena kod prijema i nakon 24 sata viša od 3,7 U/mL ima neovisnu prediktivnu vrijednost u procjeni dugoročnog ishoda u modelima s više klinički relevantnih prediktora (binarna logistička regresija; p=0,007).

8. Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku

Infarkt miokarda jedna je od najdramatičnijih prezentacija koronarne bolesti. Značaj inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) na dugoročni ishod bolesnika s infarktom miokarda do sada nije analiziran.

Istraživanje je provedeno u KBC-u Sestre milosrdnice na bolesnicima liječenim primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) zbog akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI). Uz standardni protokol liječenja, bolesnicima su odmah po prijemu i nakon 24 sata uzeti uzorci krvi za analizu PAI-1 aktivnosti testom Berichrom PAI (Siemens, Marburg, Njemačka). Bolesnici su praćeni tijekom četiri godine te su putem intervjua zabilježene pojavnosti smrtnog ishoda, moždanog udara, recidiva infarkta miokarda i sindroma nestabilne angine pektoris u navedenom razdoblju.

U istraživanje je uključeno 87 bolesnika u dobi od 61,1±12,2 godina, udio muškaraca iznosio je 71,3%. Udio transferiranih bolesnika iz bolnica u Sisku i Karlovcu bio je 37,9%, a bolesnika s anamnezom šećerne bolesti 16,1%. Fenomen sporog koronarnog protoka utvrđen je u 26,4%, a vrijednost vršnog CPK iznosila je 3212±2234 U/L.

Vrijednosti PAI-1 aktivnosti za prvo i drugo mjerenje iznosile su 3,25±1,99 U/mL i 4,71±2,35 U/mL i statistički značajno su se razlikovale. Prva vrijednost PAI-1 aktivnosti korelirala je s antropometrijskim parametrima (težina, indeks tjelesne mase (BMI), opseg struka i bokova), a za postotni porast PAI-1 aktivnosti utvrđena je negativna korelacija s težinom, BMI i opsegom bokova. Razlika PAI-1 aktivnosti viša od 3,7 U/mL (granica određena ROC analizom) bila je povezana od kategorijskih varijabli sa ženskim spolom, infarktom miokarda prednje stjenke, zahvaćenom lijevom silaznom koronarnom arterijom, srčanim popuštanjem, završnim TIMI protokom, trombaspiracijom i fenomenom sporog koronarnog protoka, a od kvantitativnih s vršnim CPK i težinom (negativna povezanost).

Podatci o dugoročnom ishodu bili su dostupni za 84 bolesnika. Porast PAI-1 aktivnosti bio je povezan s ranim i kasnim smrtnim ishodom te s intermedijarnim i kasnim skupnim ishodom. Prediktivna vrijednost u predviđanju ukupne smrtnosti perzistira i u logističkoj regresiji s više klinički važnih varijabli.

Može se zaključiti da je porast PAI-1 aktivnosti unutar prvih 24 sata liječenja bolesnika sa STEMI infarktom povezan s brojnim nepovoljnim karakteristikama akutnog infarkta miokarda u akutnoj fazi bolesti te s nepovoljnim kratkoročnim, intermedijarnim i dugoročnim ishodom liječenja takvih bolesnika.

9. Summary

Prognostic value of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) was not studied extensively.

Patients treated for STEMI with primary PCI within Sestre milosrdnice University Hospital Centre were included in the study. Beside routine treatment, two additional blood samples were taken for PAI-1 activity analyses: first one on admission, second one 24 hours after admission. PAI-1 activity was analysed using commercial test Berichrom PAI (Siemens, Marburg, Germany).

A total of 87 patients aged 61,1±12,2 were included in the study, with 71,3% males. First sample PAI-1 activity correlated with anthropometric parameters, while percental increment in second sample negatively correlated with weight, body mass index and waist and hip circumference. Difference between two measurements higher than 3,7 U/mL was significantly more prevalent in females, patients with anterior myocardial infarction and affected left anterior descending artery, acute heart failure, worse final TIMI flow, slow flow, use of thrombaspiration, higher peak creatin-kinase level, and lower body weight.

Long-term outcome data was available for 84 patients. Rise in PAI-1 activity related to worse short- and long-term survival, and higher occurrence of intermediate- and long-term composite endpoint.

Title: Prognostic value of plasminogen activator inhibitor 1 on long term outcome in patients with acute myocardial infarcton with ST elevation treated with primary percutaneous coronary intervention.

Name: Marin Pavlov

PhD completed: 2018.

10. Literatura

1. Čorić T, Knežević AM. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2015. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Zagreb. Objavljeno 2016. Pristupljeno 28/03/2017. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/08/Bilten_UMRLI_2015.pdf.
2. WHO. Cardiovascular disease [web stranica]. WHO Media centre; 2016 [obnovljeno 09/2016; citirano 04/2017. WHO fact sheet]. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases [Multimedia]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014 [obnovljeno 2014; citirano 04/2017]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1.
4. Eckardstein Av, Ahrens I. Atherosclerosis: diet and drugs. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer; 2005. Dostupno na: http://catdir.loc.gov/catdir/enhancements/fy0662/2004113650-d.html.
5. Wang H, Patterson C. Atherosclerosis: risks, mechanisms and therapies [text]. Dostupno na: http://site.ebrary.com/lib/lakeforest/Doc?id=11033001.
6. Anitschkow N, Chalatow S. Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterin steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalatow, translated by Mary. *Arteriosclerosis*. 1983;3:178-82.
7. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: Preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953;152(12):1090-3.
8. McNamara J, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in vietnam. *JAMA*. 1971;216(7):1185-7.
9. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, i sur. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-90.
10. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Matturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol*. 2008;24(2):137-41.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. Robbins basic pathology. 9th izd. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xii, 910 p. str.
12. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):509-15.
13. Sathnur P, Sourav K, Utpal S. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21(32):3662-72.
14. Abdul Zani I, Stephen SL, Mughal NA, Russell D, Homer-Vanniasinkam S, Wheatcroft SB, i sur. Scavenger Receptor Structure and Function in Health and Disease. *Cells*. 2015;4(2):178-201.
15. Abela GS, Aziz K. Cholesterol crystals rupture biological membranes and human plaques during acute cardiovascular events-a novel insight into plaque rupture by scanning electron microscopy. *Scanning*. 2006;28(1):1-10.
16. Grebe A, Latz E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):313.
17. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;214(1):33-50.

18. Frink RJ, Heart Research Foundation. Inflammatory atherosclerosis : characteristics of the injurious agent. Sacramento, Calif.: Heart Research Foundation; 2002. xiii, 111 str.
19. Kasper DL, Harrison TR. Harrison's principles of internal medicine. 16 izd. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
20. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(suppl 9):A33-A46.
21. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1197-207.
22. Spady DK. Reverse Cholesterol Transport and Atherosclerosis Regression. *Circulation*. 1999;100(6):576-8.
23. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9. izd. Philadelphia: Saunders; 2012. xxiv, 1961 str.
24. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, i sur. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
25. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
26. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(9):552-6.
27. 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.
28. Suvarna SK. Cardiac pathology: a guide to current practice. Dordrecht; New York: Springer; 2013. ix, 280 str.
29. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, i sur. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1455-60.
30. Kuller LH. Sudden death--definition and epidemiologic considerations. *Prog Cardiovasc Dis*. 1980;23(1):1-12.
31. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation*. 1975;51(4):606-13.
32. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017:ehx393-ehx.
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020.
34. DeWood MA, Spores J, Hensley GR, Simpson CS, Eugster GS, Sutherland KI, i sur. Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1983;68(2 Pt 2):I39-49.
35. Rakowski T, Dudek D, van 't Hof A, Ten Berg J, Soulat L, Zeymer U, i sur. Impact of acute infarct-related artery patency before percutaneous coronary intervention on 30-day outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the EUROMAX trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;118(2):188-94.

36. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*. 2008;118(2):124-30.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, i sur. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
38. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
39. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, i sur. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):442-5.
40. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(4):253-62.
41. Wallace EL, Abdel-Latif A, Charnigo R, Moliterno DJ, Brodie B, Matnani R, i sur. Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(7):932-40.
42. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, i sur. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9628):1915-20.
43. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, i sur. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1389-98.
44. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, i sur. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
45. 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.
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;111(4):457-64.
47. 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. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
48. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, i sur. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2295-302.
49. Gupta T, Patel K, Kolte D, Khera S, Villablanca PA, Aronow WS, i sur. Relationship of Hospital Teaching Status with in-Hospital Outcomes for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2017;[tiskanje u tijeku].
50. Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1822-30.

51. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Kaul P. Temporal Trends of Reperfusion Strategies and Hospital Mortality for Patients With STEMI in Percutaneous Coronary Intervention-Capable Hospitals. *Can J Cardiol*. 2017;33(4):485-92.
52. Yudi MB, Jones N, Fernando D, Clark DJ, Ramchand J, Jones E, i sur. Management of Patients Aged >/=85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):44-8.
53. Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, Xiaojin G, Ying X, Yuan W, i sur. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients >/= 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165672.
54. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, i sur. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
55. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, i sur. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333(7578):1091.
56. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, i sur. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109(22):2737-43.
57. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, i sur. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405.
58. Vrsalovic M, Pintaric H, Babic Z, Pavlov M, Vrsalovic Presecki A, Getaldic B, i sur. Impact of admission anemia, C-reactive protein and mean platelet volume on short term mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1506-9.
59. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJ, Jang IK. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):415-23.
60. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, i sur. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105(12):1412-5.
61. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, i sur. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1241-9.
62. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2008;63(5):579-84.
63. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, i sur. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *Physiology*. 2002;17(2):56.
64. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PGW, i sur. The Serpins Are an Expanding Superfamily of Structurally Similar but Functionally Diverse Proteins: Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*. 2001;276(36):33293-6.
65. Heit C, Jackson BC, McAndrews M, Wright MW, Thompson DC, Silverman GA, i sur. Update of the human and mouse SERPIN gene superfamily. *Hum Genomics*. 2013;7(1):22-.

66. Zhou A, Huntington JA, Pannu NS, Carrell RW, Read RJ. How vitronectin binds PAI-1 to modulate fibrinolysis and cell migration. *Nat Struct Mol Biol*. 2003;10(7):541-4.
67. Aisina RB, Mukhametova LI. Structure and function of plasminogen/plasmin system. *Russ J Bioorganic Chem*. 2014;40(6):590-605.
68. Gorlatova NV, Cale JM, Elokdah H, Li D, Fan K, Warnock M, i sur. Mechanism of inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by a small molecule inhibitor. *J Biol Chem*. 2007;282(12):9288-96.
69. Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood*. 2014;123(4):590-3.
70. Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost*. 2005;93(4):647-54.
71. Jerzy J, Ewa S-J. Plasminogen Activator Inhibitor with Very Long Half-life (VLHL PAI-1) can Reduce Bleeding in PAI-1-deficient Patients. *Hematol Disord Drug Targets*. 2013;13(2):144-50.
72. Wiman B, Ljungberg B, Chmielewska J, Urden G, Blomback M, Johnsson H. The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med*. 1985;105(2):265-70.
73. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celentano E, Cappucci G, i sur. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(11):1741-5.
74. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, i sur. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998;98(21):2241-7.
75. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(10):635-41.
76. Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluft C, Giltay EJ, Kok FJ, Schouten EG. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly. *Stroke*. 2003;34(12):2822-8.
77. Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3777-88.
78. Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V, Kupstyte N, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lesauskaite V. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction. *Dis Markers*. 2015;2015:8.
79. Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, i sur. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation*. 2003;108(4):391-4.
80. Van Dreden P, Rousseau A, Savoure A, Lenormand B, Fontaine S, Vasse M. Plasma thrombomodulin activity, tissue factor activity and high levels of circulating procoagulant phospholipid as prognostic factors for acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(8):635-41.
81. Inoue T, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, i sur. Accelerated plasminogen activator inhibitor may prevent late restenosis after coronary stenting in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2003;26(3):153-7.
82. Demircan S, Yazici M, Hamiseyev C, Demircan G, Sultansuyu S, Yasar E, i sur. The role of fibrinolytic system in no-reflow after stenting with and without predilation in patients

with acute coronary syndromes: fibrinolysis and no-reflow after coronary stenting. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):109-14.
83. Stief TW, Lenz P, Becker U, Heimburger N. Determination of plasminogen activator inhibitor (PAI) capacity of human plasma in presence of oxidants: a novel principle. *Thromb Res*. 1988;50(4):559-73.
84. Alessi MC, Gaussem P, Juhan-Vague I, Aiach M, Musitelli JJ, Lenz P, i sur. The determination of functional plasminogen activator inhibitors (PAI) based on the inhibition of urokinase: PAI normal range and circadian variations in healthy donors; Comparison with other methods. *Fibrinolysis*. 1990;4(3):177-81.
85. Nikolic Heitzler V, Babic Z, Milicic D, Bergovec M, Raguz M, Mirat J, i sur. Results of the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1261-7.
86. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Plens K, Kleczynski P, Dudek D. Contemporary use of P2Y12 inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction referred to primary percutaneous coronary interventions in Poland: Data from ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;[tiskanje u tijeku].
87. Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, Pesek J, Ostadal P, i sur. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):964-72.
88. Bjorck L, Wallentin L, Stenestrand U, Lappas G, Rosengren A. Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1375-81.
89. Jelavic MM, Babic Z, Pintaric H. The importance of two metabolic syndrome diagnostic criteria and body fat distribution in predicting clinical severity and prognosis of acute myocardial infarction. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):795-806.
90. Lee HW, Hong TJ, Hong JY, Choi JH, Kim BW, Ahn J, i sur. Waist-hip ratio and 1-year clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarctions. *Coron Artery Dis*. 2016;27(5):357-64.
91. Jabbari R, Engstrom T, Glinge C, Risgaard B, Jabbari J, Winkel BG, i sur. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001399.
92. Gal P, Parlak E, Demirel F, Adiyaman A, Ten Berg J, van 't Hof AW, i sur. Prognostic significance of incident atrial fibrillation following STEMI depends on the timing of atrial fibrillation. *Neth Heart J*. 2015;23(9):430-5.
93. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(7):716-22.
94. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Fujita H, i sur. Determinants of slow flow following stent implantation in intravascular ultrasound-guided primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2017;[tiskanje u tijeku].
95. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010;33(12):E7-12.
96. Ge J, Schafer A, Ertl G, Nordbeck P. Thrombus Aspiration for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in Modern Era: Still an Issue of Debate? *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(10).

97. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritzer HJ, Theurl M, Basic D, Eigler C, i sur. Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Microvascular Injury and Clinical Outcome in Revascularized ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
98. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, i sur. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
99. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-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(20):2569-619.
100. Mentias A, Raza MQ, Barakat AF, Youssef D, Raymond R, Menon V, i sur. Effect of Shorter Door-to-Balloon Times Over 20 Years on Outcomes of Patients With Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1254-9.
101. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):240-5.
102. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-54.
103. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, i sur. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):22-9.
104. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaefauer L, Schlundt C, Raaz D, i sur. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1086-93.
105. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, i sur. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(3):453-63.
106. Elsman P, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Borm GF, Suryapranata H, i sur. Effect of coronary occlusion site on angiographic and clinical outcome in acute myocardial infarction patients treated with early coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1137-41.
107. van der Meer MG, Nathoe HM, van der Graaf Y, Doevendans PA, Appelman Y. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(2):226-35.
108. Ghaffari S, Tajlil A, Aslanabadi N, Separham A, Sohrabi B, Saeidi G, i sur. Clinical and laboratory predictors of coronary slow flow in coronary angiography. *Perfusion*. 2017;32(1):13-9.
109. Rene AG, Genereux P, Ezekowitz M, Kirtane AJ, Xu K, Mehran R, i sur. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol*. 2014;113(2):236-42.
110. Cheng YT, Liu TJ, Lai HC, Lee WL, Ho HY, Su CS, i sur. Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention- a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:143.
111. Gong L, Proulle V, Fang C, Hong Z, Lin Z, Liu M, i sur. A specific plasminogen activator inhibitor-1 antagonist derived from inactivated urokinase. *J Cell Mol Med*. 2016;20(10):1851-60.

11. Životopis

Marin Pavlov, dr.med, rođen je 1979. godine u Splitu, gdje je završio osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Godine 1998. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, diplomira 2004. godine s prosjekom ocjena 4,75. Pripravnički staž odrađuje u KBC Sestre milosrdnice. Godine 2005. postaje znanstveni novak na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na znanstvenom projektu «Metabolički sindrom i akutni infarkt miokarda», voditelja prof.dr.sc. Vjerana Nikolić Heitzlera. Specijalizaciju iz interne medicine za potrebe KBC Sestre milosrdnice započinje 2006. godine, a završava 2010. godine. Po završetku specijalizacije, posao odjelnog liječnika obavlja u Zavodu za intenzivnu internističku skrb u periodu od tri godine, gdje se temeljito upoznaje s posebnostima intenzivne skrbi, području medicine koji mu prelazi u trajni stručni interes. Godine 2013. započinje užu specijalizaciju iz kardiologije, koju završava 2015. godine. U navedenom periodu prelazi na radno mjesto odjelnog liječnika u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice gdje započinje edukaciju iz intervencijske kardiologije, nastavljajući se uže baviti intenzivnom skrbi i liječenjem srčanih bolesnika.

Tijekom edukacije završava više tečajeva iz područja kardiologije. Provodi 3 mjeseca na UKC Ljubljana, Slovenija, u Zavodu za intenzivno internističko liječenje pod okriljem prof. Marka Noča.

Oženjen je i ima troje djece: Maru (9), Tomu (7) i Rozu (5).