

# Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti statina u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom : sustavni pregled literature

---

**Duplančić, Vid**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:610010>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Vid Duplančić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI  
STATINA U PACIJENATA S AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM-  
SUSTAVNI PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2021/22.**

**Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Vid Duplančić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI  
STATINA U PACIJENATA S AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM-  
SUSTAVNI PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2021/22.**

**Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, srpanj 2022.**

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1 Akutni koronarni sindrom .....	2
1.1.1 Patofiziologija .....	2
1.1.2 Terapija.....	5
1.2. Statini .....	6
1.2.1 Mehanizam djelovanja.....	7
1.2.2 Nuspojave .....	8
1.3. Statini za akutni koronarni sindrom .....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	12
3. MATERIJALI I METODE.....	14
3.1 Kriteriji uključenja studije u Cochrane sustavni pregled.....	16
3.2 Metode pretraživanja za identifikaciju studija (86).....	18
3.3 Prikupljanje i analiza podataka.....	18
3.4 Procjena kvalitete sustavnih pregleda .....	20
4. REZULTATI .....	27
4.1 Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (86) .....	28
4.1.1 Opis studija .....	29
4.1.2 Sudionici .....	91
4.1.3 Rizik od pristranosti u uključenim studijama.....	92
4.1.4 Učinci intervencija.....	92
4.2 PRETRAŽIVANJE LITERATURE OBJAVLJENE NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA.....	105
4.2.1 Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT, engl. randomized controlled trials).....	105
4.2.2. Pretraživanje baze MEDLINE i DARE za sustavne preglede .....	114
4.3 R-AMSTAR PROCJENA SUSTAVNIH PREGLEDA.....	116
5. RASPRAVA .....	117
6. ZAKLJUČCI.....	123

7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	125
8. SAŽETAK.....	145
9. SUMMARY.....	148
10. ŽIVOTOPIS.....	151

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Modunu na pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima, bratu i baki na ljubavi i podršci tijekom čitavog obrazovanja.*

*Posebno se zahvaljujem prijatelju Anti, bez čije pomoći izrada ovog diplomskog rada nebi bila moguća.*

**POPIS KRATICA**

**ACS** – engl. acute coronary syndrome

**AHA** – engl. American heart association

**ALT** – alanin transaminaza

**AMSTAR** – engl. assessment of multiple systematic reviews

**CHD** – engl. coronary heart disease

**CABG** – engl. aoronary artery bypass grafting

**CI** – raspon pouzdanosti

**CINAHL** – engl. Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

**CK** – kreatin kinaza

**DARE** – engl. Database of Reviews of Effect

**e-NOS** – sinteza dušičnog oksida 3

**EKG** – elektrokardiogram

**EMBASE** – engl. Excerpta Medica dataBASE

**HDL** – engl. high-density lipoprotein

**HMG-CoA** – engl.  $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -methylglutaryl-CoA

**ICAM-1** – engl. Intracellular Adhesion Molecule 1

**IL-6** – interleukin 6

**IM** – infarkt miokarda

**LDL** – engl. low-density lipoprotein

**MACE** – engl. major adverse cardiac events

**MeSH** – engl. medical subject headings

**NO** – dušikov monoksid

**NSTEMI** – engl. non ST elevation myocardial infarction

**PCI** – perkutana koronarna intervencija

**R-AMSTAR** – revidirani AMSTAR

**RCT** – randomizirano kontrolno istraživanje

**RR** – relativni rizik

**SD** – srednja dob

**STEMI** – engl. ST elevation myocardial infarction



**UA** – engl. unstable angina

## **1. UVOD**

## **1.1 Akutni koronarni sindrom**

Pojam akutni koronarni sindrom (ACS) odnosi se na bilo koju skupinu kliničkih simptoma kompatibilnih s akutnom ishemijom miokarda i uključuje nestabilnu anginu (UA), infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI) (1). To je vrsta koronarne bolesti srca (CHD), koja je odgovorna za jednu trećinu ukupnih smrtnih slučajeva kod osoba starijih od 35 godina. Neki oblici koronarne srčane bolesti mogu biti asimptomatski, ali akutni koronarni sindrom uvijek je simptomatski (2).

Akutni koronarni sindrom manifestacija je koronarne bolesti srca i obično je rezultat poremećaja plaka u koronarnim arterijama (ateroskleroza) (3). Uobičajeni čimbenici rizika za bolest su pušenje, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, muški spol, tjelesna neaktivnost, pretilost u obitelji i loše prehrabene navike (4). Obiteljska anamneza ranog infarkta miokarda (55 godina starosti) također je čimbenik visokog rizika (5)

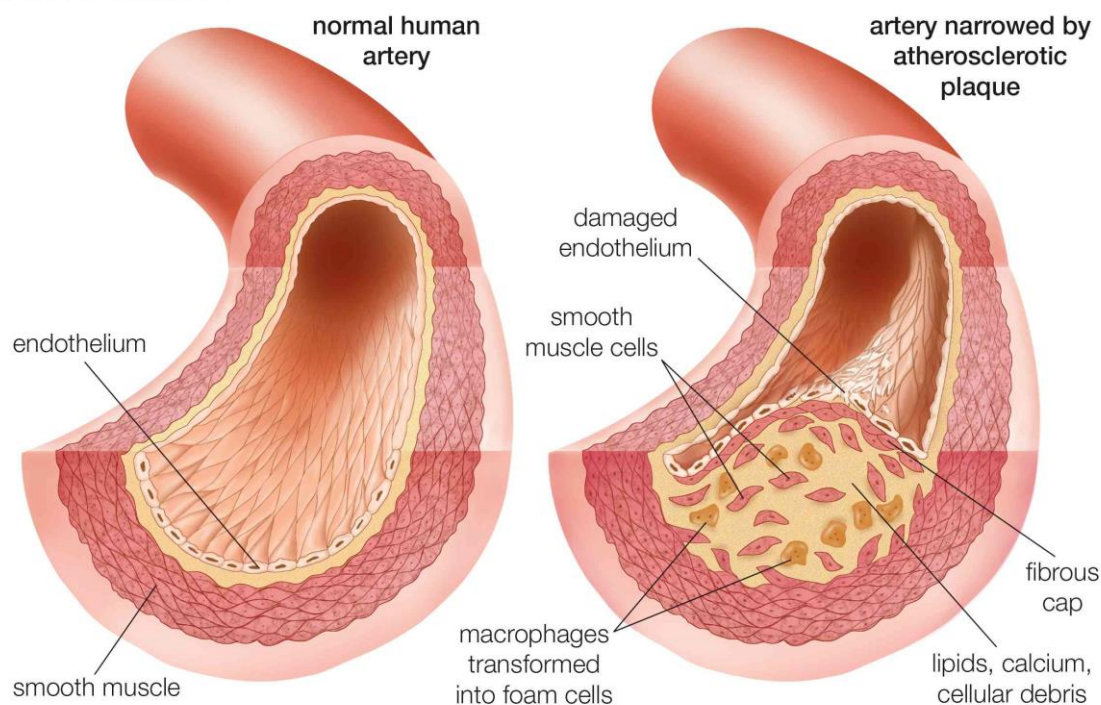
### **1.1.1 Patofiziologija**

Ateroskleroza je kontinuirani proces stvaranja plaka koji prvenstveno uključuje intimu velikih i srednjih arterija. Stanje neumoljivo napreduje tijekom cijelog života osobe, prije nego što se konačno manifestira kao akutni ishemijski događaj (6). Nekoliko koronarnih čimbenika rizika utječe na ovaj proces, uključujući hiperkolesterolemiju, hipertenziju, dijabetes i pušenje (7). Ovi čimbenici rizika oštećuju endotel krvne žile i rezultiraju endotelnom disfunkcijom, koja ima ključnu ulogu u pokretanju aterosklerotskog procesa (8).

Nakon što je endotel oštećen, upalne stanice, posebno monociti, migriraju u subendotel vežući se na endotelne adhezijske molekule; jednom u subendotelu, oni prolaze kroz diferencijaciju, postajući makrofagi (9). Makrofagi probavljaju oksidirani lipoprotein niske gustoće (LDL) koji je također probio arterijski zid, pretvarajući se u

penaste stanice i uzrokujući stvaranje masnih pruga. Aktivirani makrofagi oslobađaju kemoatraktante i citokine (npr. kemoatraktantni protein monocita 1, faktor tumorske nekroze  $\alpha$  i interleukine) koji perpetuiraju proces regrutiranjem dodatnih makrofaga i glatkih mišićnih stanica krvnih žila (koje sintetiziraju komponente izvanstaničnog matriksa) na mjestu plaka (10).

### Atherosclerosis



**Slika 1.** Aterosklerotski proces (9)

Omjer između glatkih mišićnih stanica i makrofaga igra važnu ulogu u ranjivosti plaka i sklonosti pucanju (11). Iako ruptura plaka može rezultirati akutnim koronarnim sindromom, češće, zapravo u 99% slučajeva, klinički je tiha (12). Stabilnost aterosklerotskih plakova varira. Karakteristike takozvanih visokorizičnih ili ranjivih plakova uključuju veliku lipidnu jezgru, tanke fibrozne kapice, visoku gustoću makrofaga i T limfocita, relativni nedostatak glatkih mišićnih stanica, lokalno povećanu ekspresiju matriksnih metaloproteinaza koje razgrađuju kolagen, ekscentrično remodeliranje prema van i povećanje neovaskularnosti plaka i krvarenja u plaku (13-16). Sastav ljudskih aterosklerotskih plakova zapanjujuće je heterogen, čak i unutar iste osobe (17). Upala,

posebno važna determinanta “ranjivosti” plakova, povezana je s povećanjem aktivnosti makrofaga na mjestu plaka; ova povećana aktivnost dovodi do povećanja lipidne jezgre i stanjivanja poklopca plaka, karakteristika koje plak čine osjetljivijim na puknuće (18,19). Utvrđeno je da povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) pozitivno koreliraju s brojem ruptura plaka i mogu odražavati aktivnost ovih makrofaga (20).

Patogeneza akutnog koronarnog sindroma uključuje zamršenu interakciju između endotela, upalnih stanica i trombogenosti krvi (21). Angiografski, nekritične koronarne lezije (<50% stenoze u promjeru žile) mogu biti povezane s naglom progresijom do teške ili potpune okluzije i na kraju mogu predstavljati čak dvije trećine slučajeva akutnog koronarnog sindroma (22). Čimbenici kao što su sadržaj lipida i tkivnog faktora u plaku, ozbiljnost ruptore plaka, stupanj upale na mjestu, protok krvi u tom području, te pacijentova antitrombotička i protrombotička ravnoteža važni su u kontroli stupnja stvaranja tromba i utvrđivanje hoće li određena ruptura plaka rezultirati akutnim koronarnim sindromom (23,24). Studije koje su koristile intravaskularni ultrazvuk pokazale su da najmanje 80% pacijenata s akutnim koronarnim sindromom pokazuje višestruke ruptore plaka (25).

Studije autopsije su pokazale da ruptura plaka uzrokuje otprilike 75% smrtonosnih infarkta miokarda, dok površinska erozija endotela čini preostalih 25% (26). Nakon ruptore plaka ili erozije endotela, subendotelni matriks (koji je bogat tkivnim faktorom, snažnim prokoagulansom) izložen je cirkulirajućoj krvi; ovo izlaganje dovodi do adhezije trombocita nakon čega slijedi aktivacija i agregacija trombocita te naknadno stvaranje tromba. Mogu se formirati dvije vrste tromba: ugrušak bogat trombocitima (koji se naziva *bijeli ugrušak*) koji nastaje u područjima visokog smičnog naprezanja i samo djelomično začepljuje arteriju ili ugrušak bogat fibrinom (koji se naziva *crveni ugrušak*) koji je rezultat aktivirane kaskade koagulacije i smanjenog protoka u arteriji. Crveni ugrušci se često naslanjaju na bijele ugruške, a ova karakteristika uzrokuje potpunu okluziju. Nekoliko linija dokaza podupire središnju ulogu tromboze u patogenezi akutnog koronarnog sindroma (27,28).

### 1.1.2 Terapija

Početni tretman za sve vrste akutnog koronarnog sindroma uključuje aspirin (300 mg) i bolus heparina te intravensku infuziju heparina ako nema kontraindikacija za iste. Također se preporučuje antiagregacijsko liječenje tikagrelorom ili klopidogrelom. Izbor ovisi o preferencijama lokalnog kardiologa. Tikagrelor se ne daje pacijentima koji primaju trombolitičku terapiju. Potporne mjere kao što je kontrola boli morfinom/fentanimom i kisikom u slučaju hipoksije daju se prema potrebi. Nitroglicerina sublingvalno ili infuzija također se može koristiti za ublažavanje boli. U slučajevima ishemije donje stijenke, nitroglicerina može uzrokovati ozbiljnu hipotenziju i treba ga koristiti s krajnjim oprezom (29). Neophodno je kontinuirano praćenje rada srca zbog aritmije. Daljnje liječenje akutnog koronarnog sindroma ovisi o tome radi li se o STEMI/NSTEMI ili nestabilnoj angini. Američko udruženje za srce (AHA) preporučuje hitnu kateterizaciju i perkutanu intervenciju za STEMI s vremenom početka postupka od vrata do operacijske dvorane kraćim od 90 minuta (30). Trombolitik (tenekteplaza ili drugi trombolitik) preporuča se ako nema dostupne mogućnosti perkutane koronarne intervencije i ako se pacijent ne može prenijeti u laboratorij za kateterizaciju za manje od 120 minuta. AHA smjernica nalaže da vrijeme od vrata do igle (TNK/ostali trombolitici) bude manje od 30 minuta (31).

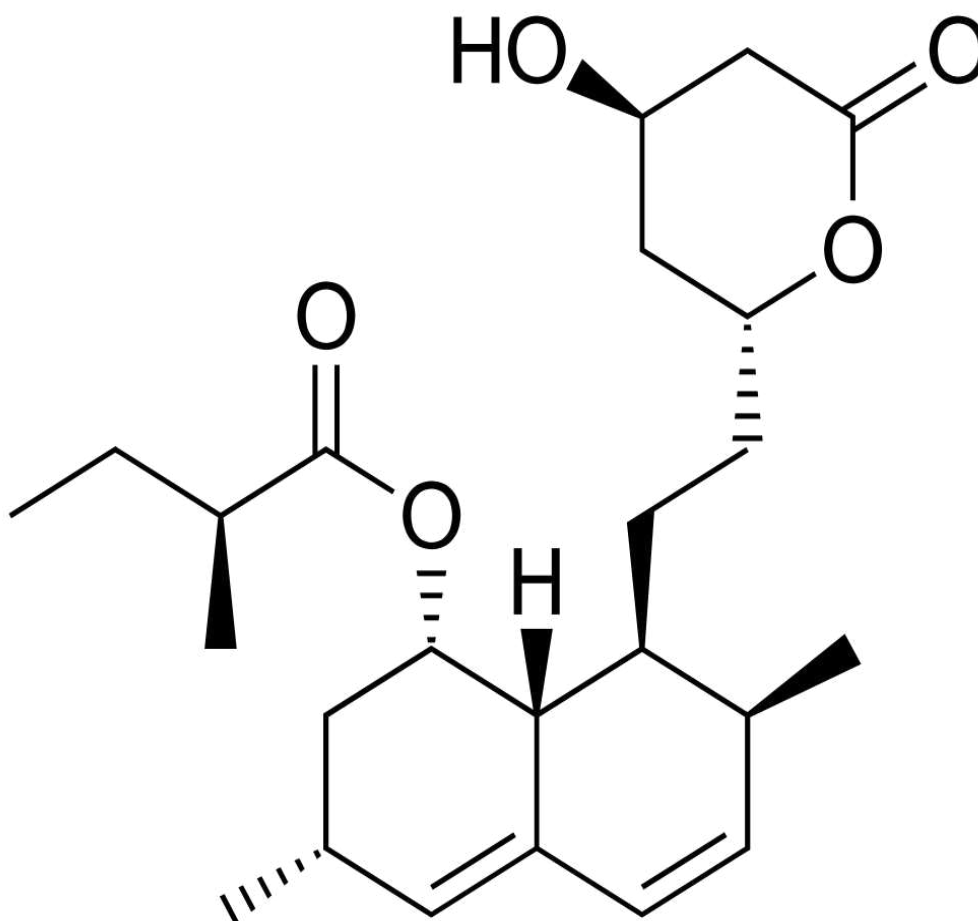
NSTEMI/nestabilna angina – kontrola simptoma pokušava se zajedno s početnim liječenjem aspirinom i heparinom. Ako pacijent i dalje ima bolove, preporuča se hitna kateterizacija. Ako se simptomi učinkovito kontroliraju, tada se može donijeti odluka o vremenu kateterizacije i drugih tehnika evaluacije uključujući ispitivanje perfuzije miokarda od slučaja do slučaja, ovisno o komorbiditetu. Akutni koronarni sindrom uvijek zahtijeva prijem i hitni kardiološki pregled. Angiografija kompjuteriziranom tomografijom također se može koristiti za daljnju obradu ovisno o dostupnosti i preferencijama kardiologa (32).

Beta-blokatori, statini i ACE inhibitori trebaju se započeti u svim slučajevima akutnog koronarnog sindroma, što je prije moguće, osim ako ne postoje kontraindikacije. Slučajevi koji nisu podložni perkutanu koronarnu intervenciju uzimaju se za CABG

(koronarnu premosnicu) ili se zbrinjavaju medicinski ovisno o komorbiditetu i izboru pacijenta (33).

## 1.2. Statini

Inhibitori hidrosimetil glutaril koenzim A reduktaze, koji se obično nazivaju statini, jedni su od najčešće propisivanih lijekova u svijetu. Na Slici 2. prikazana je građa jednog statina (Lovastatin). Dokazi sugeriraju da terapija statinima ima značajnu korist za smanjenje stope smrtnosti i morbiditeta te za primarnu i za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti (34).



Slika 2. Građa lovastatina

## 1.2.1 Mehanizam djelovanja

### Mehanizam djelovanja na metabolizam lipida

Statini inhibiraju HMG-CoA, što je korak koji ograničava brzinu u biosintezi kolesterola (35). Terapija statinima pokazala se učinkovitom u snižavanju razine kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C) za 20-50%, kao i u snižavanju razine triglicerida za 10-20% i izazivanju mogućeg porasta kolesterola lipoproteina visoke gustoće u serumu (HDL-C) (36).

### Učinak statina na endotelnu aktivaciju/funkciju

Statini imaju povoljan učinak na endotelnu funkciju neovisno o učincima na snižavanje lipida, a oni su povezani s brzim povećanjem bioraspodivnosti dušikovog(I) oksida (NO) (37). U stabilnih bolesnika, poboljšanje u dilataciji posredovanoj protokom opaženo je već nakon tri sata (38), znatno prije nego što će učinci inhibicije jetrene HMG-CoA reduktaze vjerojatno utjecati na LDL-C u plazmi. Statini također smanjuju endotelnu ekspresiju endotelina-1 (39), što dodatno pogoduje vazodilataciji. Budući da CRP smanjuje e-NOS i ometa dilataciju posredovanu protokom (40), neki od povoljnih učinaka na funkciju endotela mogu biti neizravno posredovani sposobnošću statina da snize CRP (41).

### Učinak statina na koagulacijske čimbenike

Statini povećavaju ekspresiju trombomodulina na površini stanice (42) i smanjuju ekspresiju tkivnog faktora na endotelnim stanicama izravno inhibiranjem puteva RhoA/Rho kinaze (43). Ovo ne samo smanjuje stvaranje trombina, nego vezanje trombina do trombomodulina također aktivira protein C, stimulirajući intrinzičnu antikoagulacijsku kaskadu. Osim toga, terapija statinima smanjuje cirkulirajuće razine Von Willebrandovog faktora (44) i nastoji promijeniti ravnotežu od inhibitora plazminogen aktivatora u tkivni aktivator plazminogena natrag u korist fibrinolize (45), moguće putem smanjenja cirkulirajućih razina proupalnih citokina kao međukorak. CD40 ligand i CRP su snažni induktori ekspresije tkivnog faktora monocitnog/makrofagnog sustava, te smanjenje istih medijatora statinima mogli bi rezultirati drugim, neizravnim metodama kojim bi statini mogli smanjiti tkivni faktor (46). Osim učinaka posredovanih



stijenkom žile, statini imaju sustavne učinke na koagulaciju, uključujući smanjenje u razine antigena faktora VII (47), aktivaciju protrombina, stvaranje faktora Va i aktivaciju faktora XIII, kao i povećanu stopu inaktivacije faktora Va (48).

### **Modulacija upale statinima**

Pokazalo se da se statini izravno vežu na receptore na površini limfocita (antigen povezan s limfocitnom funkcijom) koji spriječava vezivanje za protureceptor na površini endotela (ICAM-1) (49). Također, statini smanjuju proizvodnju kemoatraktanata (npr. MCP-1) uz stijenku krvne žile. Ovi izravni protuupalni učinci su važni i razlikuju se od učinaka na LDL-C i rezultiraju smanjenjem neto broja upalnih stanica unutar plakova (50). Osim toga, statini smanjuju aktivaciju sustava monocita/makrofaga, što rezultira smanjenjem oslobađanja proteolitičkih enzima (matriks metaloproteinaze) (51). Statini također imaju mnogo pozitivnih učinaka na T-limfocite, što uključuje smanjenje njihove citotoksičnosti (52). Potklase T-pomoćnih limfocita koje potiču upalu (Th-1 potklasa) inhibiraju statini. S druge strane, potklase T-pomoćnih limfocita koje potiču protuupalno djelovanje (Th-2 potklasa) stimuliraju se statinima (53), što rezultira mrežom “prebacivanja” proizvodnje citokina među T-stanicama iz proizvodnje proupalnih citokina kao što je interferon-gama na proizvodnju protuupalnih citokina kao što su kao IL-4 ili IL-10 (54). Neto rezultat ovih učinaka bio bi za promicanje stabilizacije plaka. Statini smanjuju proupalnu aktivnost monocita (55) i njihovu sposobnost da se vežu za stijenku krvne žile. Potonje je posredovano smanjenjem u ekspresije endotelnih adhezijskih molekula (kao npr. ICAM-1) na površini endotela i njihovog protuliganda (CD11a/CD18) na monocitu (56), koji su ovisni o putevima RhoA/Rho kinaze. (57).

### **1.2.2 Nuspojave**

#### **Muskuloskeletalne nuspojave**

Gotovo svi statini povezani su s mišićno-koštanim nuspojavama. Mijalgija je najčešći simptom, a miozitis je rjeđi i povezan s porastom kreatin kinaze (CK). Rabdomioliza je najteži uočeni mišićno-koštani oblik, s porastom CK većim od 10x od

gornje granice normale s povezanim značajkama uključujući mioglobinuriju, oštećenje bubrega i abnormalnosti elektrolita u serumu (58).

### **Jetrena disfunkcija**

Terapija statinima povezana je s povišenim jetrenim transaminazama u do 1-3% bolesnika. To obično ovisi o dozi i događa se unutar prva tri mjeseca od početka terapije i obično nije povezano s bilo kakvom dugotrajnom disfunkcijom jetre. Također čini se da nema značajnih razlika među različitim statinima u pogledu stopa hepatotoksičnosti (59).

### **Povezanost s rizikom od razvijanja Diabetesa Mellitusa**

Pokazalo se da statini povećavaju rizik od diabetes mellitusa jer mogu poremetiti signalne putove inzulina, utjecati na funkciju beta stanica gušterače i mogu doprinijeti povećanju inzulinske rezistencije (60,61). Međutim, dijabetičari su jedna od skupina koje imaju najviše koristi od terapije statinima s obzirom na kardiovaskularni rizik. Nema uvjerljivih dokaza koji ukazuju na to da terapija statinima u dijabetičara može doprinijeti pogoršanju kontrole glikemije. Općenito, kardiovaskularne zaštitne prednosti statina nadmašuju zabrinutosti povezane s rizikom od diabetes mellitusa. Važno je da pacijenti budu informirani o ovom riziku prije početka terapije i preporučuje se rutinsko praćenje razine glukoze u krvi (62).

### **Bubrežne nuspojave**

Statini mogu utjecati na bubrege na dva glavna puta. Rabdomioliza može izazvati tubularnu opstrukciju uzrokujući ozljedu tubula i ishemiju. Terapija statinima može biti povezana s benignom proteinurijom zbog inhibicije tubularne reapsorpcije proteina male molekularne težine (63). Klinički značaj ove blage proteinurije nije poznat. Nema dokaza o dugotrajnoj disfunkciji bubrega zbog terapije statinima (64).

### **Neurološke nuspojave**

Bilo je izvješća o slučajevima uporabe statina povezanih s perifernom neuropatijom, simptomima promijenjenog raspoloženja i razdražljivošću (65). Do danas, nema dokazane povezanosti između uzimanja statina i povećanja broja samoubojstava (66). Unatoč nekim ranim izvješćima o povećanju hemoragijskog moždanog udara s

upotrebom statina, to je nije potvrđeno u većim kliničkim ispitivanjima te zaštitni aspekti rekurentnog ishemijskog moždanog udara nadmašuju potencijalne rizike (67).

### **1.3. Statini za akutni koronarni sindrom**

Koronarna bolest srca čini 20% ukupne smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama (68). Velika ispitivanja i meta-analize pokazali su da inhibitori HMG CoA reduktaze (statini) učinkovito smanjuju kolesterol lipoproteina niske gustoće (LDL) i kliničke krajnje događaji kao što su kardiovaskularni događaji i ukupna smrtnost u širokom spektru pacijenata s različitim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (69-71). Međutim, ograničenje većine ispitivanja u sekundarnoj profilaksi nakon akutnog infarkta miokarda ili nestabilne angine je to što je upotreba statina započela tri ili više mjeseci nakon akutnog događaja. Akutni koronarni sindrom definira se kao širok spektar manifestacija koje su posljedica nedovoljne opskrbe koronarnih krvnih žila krvlju. To uključuje infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta, akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta sa ili bez nekroze miokardnih stanica (nestabilna angina i/ili infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta) i depresija miokarda bez elevacije ST segmenta (bez Q-zupca) infarkt. Posebno kritični period koronarne srčane bolesti predstavlja razdoblje neposredno nakon akutnog koronarnog sindroma (72). Stoga su strategije za stabilizaciju ranjivih koronarnih plakova tijekom ovog razdoblja visokog rizika najvažnije.

Eksperimentalni podaci pokazuju da statini mogu imati rane korisne efekte poboljšanjem endotelne funkcije arterija (73), smanjenjem agregacije trombocita i stvaranjem tromba (74) i smanjenjem vaskularne upale (75). Svaki od ovih mehanizama igra važnu ulogu u akutnom koronarnom sindromu i oni su mete za postojeće ili nove lijekove u liječenju akutnog koronarnog sindroma (76). Statini mogu izazvati ove dodatne učinke izvan svog učinka koji snižava kolesterol, što ih čini podložnim da budu korišteni kao jedna od terapijskih opcija u liječenju akutnog koronarnog sindroma (77). Postoje kontroverzni dokazi iz opservacijskih studija da je terapija statinima prije ili nakon otpusta iz bolnice povezana sa smanjenjem kratkotrajne smrtnosti među pacijentima koji boluju od akutnog koronarnog sindroma (78-81). Dokazi iz randomiziranih kontroliranih studija (RCT) usredotočenih na pacijente s akutnim

koronarnim sindromom pokazuju da statini mogu smanjiti kombinirani krajnji događaji koje uključuju rekurentnu anginu, ponovnu angioplastiku i ponovnu hospitalizaciju (82-85).

## **2.CILJ ISTRAŽIVANJA**

Kao cilj ovog istraživanja postavljen je pronalazak najboljih trenutno dostupnih dokaza koji potvrđuju sigurnost i djelotvornost primjene statina za liječenje akutnog koronarnog sindroma. Zadatak je bio pretražiti baze podataka te tako pronaći svaki randomizirani kontrolirani pokus te sustavni pregled randomiziranih kontroliranih pokusa koji proučava navedenu temu te služi kao najpouzadniji izvor dokaza.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Kao prvi korak u pretraživanju literature za pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti primjene statina u akutnom koronarnom sindromu, korištena je Cochrane knjižnica. Tamo je nađen sustavni pregled : „*Statins for acute coronary syndrome (Review)*“ (86) koji je poslužio kao okosnica ovog rada. Prvi korak bila je temeljita evaluacija navedenog sustavnog pregleda. Drugi korak bila je pretraga literature služeći se identičnim kriterijima koji su korišteni u sustavnom pregledu. Pretraga literature učinjena je u sljedećim bazama podataka : DARE, MEDLINE (PubMed) te CENTRAL. Svrha ovog detaljnog pretraživanja bio je pronalazak novih randomiziranih kontroliranih pokusa te sustavnih pregleda koji su objavljeni nakon Cochrane sustavnog pregleda (86).

Nastavno na pronalazak Cochrane sustavnog pregleda te njegove evaluacije, uslijedila je pretraga baze MEDLINE. Pretraga je izvedena uporabom ključnih riječi : „*Acute coronary syndrome*“ i „*Statins*“. Kao filteri pretraživanja korišteni su „*Clinical Trial*“ i „*Publication Date*“ te je tako sužena pretraga na ispitivanja koja su objavljena u razdoblju nakon objave Cochrane sustavnog pregleda (86). Sljedeći korak bio je pregled sažetaka i naslova svih radova koji su pronađeni kao rezultati pretraživanja te su oni koji ne govore o upotrebi statina u liječenju akutnog koronarnog sindroma isključeni iz istraživanja. Nastavno na eliminaciju pregledan je tekst objavljenih radova te je usporedno sa kriterijima uključenja koji su navedeni u Cochrane sustavnom pregledu (86) donesena odluka hoće li se oni uključiti u ovo istraživanje. Pretraga je nastavljena u Cochrane knjižnici, u kojoj smo korištenjem ključnih riječi „*Acute coronary syndrome*“ i „*Statins*“ te korištenjem oznake „*Trials*“ dobiveni su rezultati iz baze CENTRAL.

Pretraga literature nastavljena je pretragom baza DARE I MEDLINE (PubMed) kako bi pronašli sustavne preglede. Upotrebene su ključne riječi : „*Acute coronary syndrome*“ i „*Statins*“ te je postavljeno isto vremensko ograničenje. Služeći se filterom „*Systematic review*“ dobili smo rezultate pretraživanja iz baze MEDLINE, a uporabom filtera „*Other Reviews*“ na iste upisane parametre u Cochrane knjižnici dobili smo rezultate pretraživanja baze DARE u kojoj se nalaze sve druge meta-analize i sustavni pregledi koji su objavljeni na istu temu.

Nakon obavljenog pretraživanja dostupne literature, provedeno je procjenjivanje kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (86) upotrebom R-AMSTAR obrasca (87).



### **3.1 Kriteriji uključenja studije u Cochrane sustavni pregled**

#### **Vrste studija**

Studije koje su bile uključene u ovaj pregled jesu randomizirane kontrolirane studije (RCT) koje uspoređuju statine s placebom ili bez liječenja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris). Isključena su ispitivanja koja su uspoređivala dva različita statina bez placeba ili bez kontrole liječenja. Razmatrana su samo ispitivanja s najmanje 30 dana praćenja sudionika nakon akutnog koronarnog sindroma, koji su izvijestili o najmanje jednom kliničkom ishodu.

#### **Vrste sudionika**

Sudionici su bili odrasli s nedavnim akutnim koronarnim sindromom, bez obzira na prethodne razine lipida i prethodno liječenje ili dijetu za modificiranje lipida. Akutni koronarni sindrom se definira kao široki spektar manifestacija koje su posljedica nedovoljne opskrbe koronarnih krvnih žila krvlju. To uključuje infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta sa ili bez nekroze stanica miokarda (nestabilna angina i/ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta) i infarkt miokarda s depresijom ST-segmenta (bez Q-vala). Uključeni su pacijenti bez obzira na prethodni akutni koronarni sindrom, perkutane koronarne intervencije uključujući stentove ili komorbiditete kao što je fibrilacija atriya sa ili bez antitrombotičkog liječenja.

#### **Vrste intervencija**

Početak terapije statinima (inhibitori HMG-CoA reduktaze kao što su pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin) koji se primjenjuju oralno u bilo kojoj dozi unutar 14 dana od početka akutnog koronarnog sindroma. Razmotreni su pokusi s korištenjem cerivastatina samo za analizu osjetljivosti budući da je ovaj spoj povučen s tržišta 2001. (88).

#### **Vrste mjera ishoda**

Procijenjeni su sljedeći klinički ishodi nakon mjesec dana, četiri mjeseca (raspon od tri do šest mjeseci) i 12 mjeseci praćenja

### **Primarni ishod**

- Kombinirani ishod nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i smrti od svih uzroka

### **Sekundarni ishod**

- Smrt od svih ishoda
- Smrt od kardiovaskularnih uzroka
- Fatalni i nefatalni infarkt miokarda ili reinfarkt
- Smrtonosni i nefatalni moždani udar
- Revaskularizacijski postupci (bypass graftovi, angioplastika sa ili bez stentiranja)
- Nestabilna angina pektoris (rekurentna ishemija miokarda koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju)
- Akutno (novo ili pogoršano) zatajenje srca
- Nuspojave (rabdomioliza, razine kreatinin kinaze više od 10 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti i razine jetrenih aminotransferaza više od tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti)
- Kvaliteta života koju percipira pacijent

Razmatrani su ishodi i nuspojave bez obzira na njihov navodni odnos s liječenjem. Kako bi maksimalno povećali statističku snagu njihove primarne analize i prepoznali hijerarhiju događaja fatalnih i nefatalnih događaja (pojava smrti isključuje bilo koje druge kliničke događaje), odabrana je kombinirana primarna krajnja točka za testiranje 'teških' ishoda koji su najrelevantniji za pacijenta. : smrt, infarkt miokarda i moždani udar. Svaka od komponenti vrlo je relevantna za pacijente i približno jednako česta (89).

### 3.2 Metode pretraživanja za identifikaciju studija (86)

Kako bi bila identificirana relevantna ispitivanja, ažurirana su pretraživanja od veljače 2010. ponovnim pokretanjem pretraživanja Cochrane središnjeg registra kontroliranih ispitivanja (CENTRAL) (2013., izdanje 3), MEDLINE (Ovid, 1946. do 1. travnja 2013.), EMBASE Classic i EMBASE (Ovid, 1947. do 2013. 14. tjedan) i CINAHL (EBSCO, 1938. do 12. travnja 2013.).

Nisu nametnuta nikakva jezična ograničenja. Osim toga, pretraženi su prethodni sustavni pregledi (88,90), popisi referenci identificiranih članaka, nedavno objavljeni uvodnici i narativni pregledi na tu temu, te registri ispitivanja (ISRCTN registar ispitivanja: [isrctn.org/](http://isrctn.org/); Američki nacionalni institut za zdravlje: Registar kliničkih ispitivanja: [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)) za daljnja prihvatljiva ispitivanja. Kontaktirani su stručnjaci na tom području za sve neobjavljene studije.

Detaljne strategije elektroničkog pretraživanja koje su razvijene za MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i CINAHL, koje uključuju filtre za pronalaženje RCT-ova (91) su korištene. Ažurirana su elektronička pretraživanja uz pomoć Cochrane Heart Group. Dodani su neki pojmovi za pretraživanje i ažuriran je RCT filtar za MEDLINE i EMBASE.

### 3.3 Prikupljanje i analiza podataka

#### Procjena rizika od pristranosti u uključenim studijama

Rizik pristranosti odabira s obzirom na prikrivanje raspodjele rangiran je kao:

- nizak rizik (tj. središnja randomizacija; numerirane ili kodirane boce ili spremnici; lijekovi koje priprema ljekarna; serijski numerirane, neprozirne, zapečaćene omotnice ili drugi opis u vezi s korištenim metodama koji jamči prosudbu o adekvatnom prikrivanju raspodjele)
- nejasan rizik (tj. neprijavljen)

- visok rizik (na primjer, izmjena ili upućivanje na brojeve evidencije slučajeva ili datume rođenja)

Korištena je Cochrane-ova procjena 'Rizika od pristranosti' uključenih ispitivanja kako bi bila istražena heterogenost među ispitivanjima i izvršena analiza podskupina.

### **Ekstrakcija i upravljanje podacima**

Izdvojeni su podatci o karakteristikama pacijenata (dob, spol, dijabetes, hipertenzija, trenutni pušač, prethodni infarkt miokarda, vrijednosti lipida na početku, infarkt miokarda kao indeksni događaj, istodobno liječenje indeksnog događaja (fibrinoliza, perkutana koronarna intervencija), statinski režim (vrsta statina, dnevna doza, vrijeme početka, trajanje), terapija kontrolne skupine (placebo ili konvencionalno liječenje), trajanje praćenja i izmjereni ishodi za obje studijske skupine (udio pacijenata s ishodom) na jedan, četiri i dvanaest mjeseci nakon početka akutnog koronarnog sindroma.

### **Sinteza podataka**

Izračunati su omjeri rizika s intervalima pouzdanosti od 95% za sve ishode u liječenoj i kontrolnoj skupini i spojeni su provođenjem modela slučajnih učinaka meta-analiza (92). Također su izračunati Peto omjeri vjerojatnosti (model fiksnog učinka), koji su predloženi za rijetke događaje (93) te prisutnost pristranosti publikacije pomoću dijagrama lijevka (94). Testirana je heterogenost Cochran Q testom i izmjerena nedosljednost ( $I^2$  statistika: postotak ukupne varijacije u studijama koja je posljedica heterogenosti, a ne slučajnosti) učinaka liječenja u odnosu na primarne i sekundarne ishode (95,96). U analize nisu uključene studije bez događaja ni u jednoj skupini.

### **Analiza osjetljivosti**

Ispitivani su efekti liječenja prema komponentama 'Rizika od pristranosti' (prikrivena dodjela liječenja, zaslijepljivanje pacijenata i njegovatelja, slijepa procjena ishoda) za kombinirani primarni ishod smrti, infarkt miokarda i moždani udar, za smrt od svih uzroka i za nestabilnu anginu pektorisa. Također su procijenili učinak vremena do početka uzimanja statina na kombinirani primarni ishod i vrstu statina na kombinirani primarni ishod. Također je provedena analiza osjetljivosti uključivanjem

neobjavljenih podataka iz ispitivanja s korištenjem cerivastatina o smrti od svih uzroka, ukupnom infarktu miokarda, ukupnom moždanom udaru i nestabilnoj angini pektoris (97).

### 3.4 Procjena kvalitete sustavnih pregleda

#### REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (87)

AMSTAR je popularan instrument za kritičku procjenu samo sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja. On procjenjuje kvalitetu, diseminaciju i evaluaciju sustavnih pregleda. AMSTAR čini 11 domena pomoću kojih je olakšana adekvatna procjena uvjerljivosti sinteze istraživanja te kliničke značajnosti ispitanih sustavnih pregleda. Svih 11 domena AMSTAR instrumenta boduje se od 1 do 4 te ukupni rezultat bodovanja može biti od 11 do 44. Ukupni zbroj bodova koji iznosi 44 znači da su svi kriteriji izvrsnosti sustavnog pregleda zadovoljeni, dok bi zbroj bodova koji iznosi 11 značio da niti jedan AMSTAR kriterij nije ispunjen (87).

#### 1. Je li protokol definiran od strane autora prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Dizajn se spominje prije početka provedbe istraživanja.
(B) Kriteriji za uključivanje su navedeni.
(C) Koristeći PICO/PIPO model, navedeno je istraživačko pitanje.

#### 2. Jesu li studije birane te podatci vađeni neovisno, od strane dva autora?

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Minimalno dvije nezavisne osobe su vadile podatke, što u radu mora biti spomenuto.
(B) U radu je navedeno da je postignuta suglasnost ukoliko se dva autora nisu slagala u zaključku.
(C) Izravno ili posredno riješena je svaka nesuglasnost između autora koji su vadili podatke ili birali studije.

### 3. Je li literatura opsežno pretražena?

Ukoliko ispunjava 4 ili 5 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →2

Ukoliko ispunjava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Minimalno dva elektronična izvora su pretražena.
(B) Potrebno je navesti godine koje su pretražene u bazama podataka.
(C) Potrebno je navesti ključne riječi i/ili MeSH termine i kada god je to moguće potrebno je navesti strategiju pretraživanja da je moguće praćenje procesa filtracije istraživanja koja su uključena.
(D) Za dodatak internetskim bazama podataka, pretragu je potrebno nadopuniti pregledom literature, knjiga, registara te pregledom referenca u istraženim studijama.
(E) Časopise je potrebno pretražiti ručno (na primjer, potrebno je definirati značajne časopise u nekom području te provoditi ručnu pretragu, također je

potrebno pretražiti njihov cjelokupni sadržaj u svrhu pronalaska potencijalno prihvatljivih studija).

**4. Je li kao jedan od kriterija uključenja korišten status publikacije (npr. „siva literatura“)?**

(„Siva literatura“ je literatura kojoj izostaje kontrola komercijalnih izdavača, kao što su primjerice zbornici sa znanstvenih sastanaka te disertacije.)

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Autori trebaju navesti svoju pretragu radova, neovisno o vrsti publikacije.

(B) Treba biti navedeno jesu li autori isključili iz sustavnog pregleda bilo kakva izvješća na temelju njihova jezika, publikacijskog statusa i slično.

(C) Potrebno je prevesti radove koji nisu na engleskom jeziku ili osobe koje ih čitaju trebaju biti dostatno educirane za jezik na kojem je rad napisan.

(D) Za članke koji nisu na engleskom jeziku ili u smislu jezika na kojem je rad objavljen nisu navedena ograničenja.

**5. Je li popis uključenih i isključenih studija naveden?**

Ukoliko ispunjava 4 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →2

Ukoliko ispunjava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Nije dovoljan samo popis referenci, već rad treba imati listu, tablicu ili broj uključenih studija.

(B) Ukoliko se ozbiljno razmatrane studije isključuju, razlog mora biti dostatno obrazložen.
(C) Uključenim i isključenim studijama moguće je ući u trag u referencama, bibliografiji članka ili dodatnim izvorima.

**6. Jesu li autori naveli obilježja studija koje su uključene?**

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Podatci iz izvornih studija o ishodima, intervencijama i sudionicima trebaju biti navedeni u skupnom obliku kao što je tablica.
(B) Iz analiziranih studija potrebno je navesti raspone relevantnih obilježja.
(C) Sve informacije koje su naveli moraju izgledati potpuno i precizno (ovo može biti smatrano subjektivnom procjenom. Usred čitanja rada, postoji li nešto upitno povezano s obilježjima uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje). Potpuni i precizni izgled navedenih informacija (ovo može biti smatrano subjektivnom procjenom).

**7. Je li došlo do procjene i dokumentacije znanstvene kvalitete studija koje su uključene?**

Ukoliko ispunjava 4 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →2

Ukoliko ispunjava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:



(A) Potrebno je navesti metodu procjene prije početka provedbe ispitivanja (na primjer, u slučaju studija o djelotvornosti, je li odlučeno o uključenju samo randomiziranih, dvostruko-slijepih, placebo kontroliranih studija ili onih koje opisuju prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); drugi kriteriji su važni za druge vrste istraživanja.
(B) Uključene studije imaju smislenu znanstvenu kvalitetu.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Definirani instrument treba biti korišten za rangiranje kvalitete dokaza (Ljestvica kojom se rangira razina dokaza smatra se definiranim instrumentom)

**8. Je li znanstvena kvaliteta studija koje su uključene ispravno korištena pri formiranju zaključka?**

Ukoliko ispunjava 4 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →2

Ukoliko ispunjava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) U zaključku i analizi sustavnog pregleda potrebno je razmotriti rezultate provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete.
(B) U formuliranju preporuka eksplicitno je navedena znanstvena kvaliteta i rezultati provjere metodološke strogosti.
(C) Prisutni su zaključci kojima se može doći do zajedničke kliničke tvrdnje.
(D) Pomoću ove konzesusne kliničke tvrdnje moguće je doći do revizije ili potvrde praktičnih kliničkih smjernica.

**9. Je li ispunjen uvjet korištenja prikladnih metoda za kombiniranje rezultata studijasu?**

Ukoliko ispunjava 4 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →2

Ukoliko ispunjava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Navode se kriteriji koji su korišteni u svrhu procjene mogućnosti skupne analize analiziranih studija.
(B) Kod spojenih rezultata, provodi se test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati te da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, $I^2$ ).
(C) Je li navedena informacija o heterogenosti studija ili te informacije nema.
(D) U slučaju postojanja heterogenosti, treba koristiti „random effects“ model meta-analize ili se uzima u razmatranje razlog zbog kojeg su studije kombinirane.
(E) U slučaju postojanja homogenosti, potrebno je navesti statistički test ili razlog.

**10. Je li došlo do ocjenjivanja mogućnosti pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?**

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Moguća pristranost ili učinak ladice u objavljivanju spomenut od strane autora.
---

(B) Grafički prikaz trebao bi biti uključen u procjenu pristranosti u objavljivanju.
(C) Za procjenu pristranosti u objavljivanju koriste se odgovarajući statistički testovi.

**11. Je li naveden sukob interesa?**

Ukoliko ispunjava 3 kriterija →4

Ukoliko ispunjava 2 kriterija →3

Ukoliko ispunjava 1 kriterij →2

Ukoliko ispunjava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Izvor potpore je naveden.
(B) Ne postoji sukob interesa. Ovaj podatak može zahtijevati traženje odgovarajućih informacija ili zaključivanje iz drugih informacija.
(C) U uključenim primarnim studijama ispitano je postoji li sukob interesa.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1 Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (86)

Kombinirana pretraga CENTRAL, MEDLINE, EMBASE i CINAHL identificirala je 2324 potencijalno relevantna članka, od kojih su isključeni svi osim 63 jer je iz sažetka bilo jasno da nisu prihvatljivi. Procjena cijelog teksta 63 potencijalno relevantna članka rezultirala je daljnjim isključenjem 39 studija (39 članaka) jer nisu bila randomizirana ispitivanja, praćenje je trajalo kraće od mjesec dana, liječenje je trajalo manje od mjesec dana, bile su izravne usporedbe statina, terapija statinima je započeta nakon 14 dana nakon pojave akutnog koronarnog sindroma ili nisu prijavljeni ili su nejasni podaci o kliničkom ishodu. U ažuriranju elektroničke pretrage 12. travnja 2013. identificirana su još 2268 potencijalno relevantna članaka. Nakon pregleda naslova i sažetka provjerena su 24 teksta, ali nisu pronađene nove prihvatljive studije za uključivanje.

U meta-analizu je uključeno 19 RCT-ova (24 reference). Jedno ispitivanje s cerivastatinom je prerano prekinuto jer je lijek povučen s tržišta. Podatci iz 4,5-mjesečnog praćenja ovog ispitivanja isključeni su iz primarne analize, ali su podatci uključeni u analizu osjetljivosti. U preostalih 18 RCT-ova uključeno je ukupno 14 303 bolesnika (7 172 liječenih, 7 131 kontrola). Nisu pronađeni nikakvi dokazi o prihvatljivim ispitivanjima u tijeku. Autori uključenih primarnih ispitivanja dali su dodatne podatke relevantne za potrebe ove analize. Neuspješno su kontaktirani istražitelji iz tri ispitivanja (98-100). Sedamnaest od 19 uključenih ispitivanja istraživalo je četiri različita statina: pravastatin sedam ispitivanja (73,83,98,101,102,103,104), atorvastatin 3 ispitivanja (84,105,106), fluvastatin 3 ispitivanja (85,107,108) i simvastatin 3 ispitivanja (100,109,110). Jedno ispitivanje omogućilo je korištenje bilo kojeg statina u intervencijskoj skupini (99). U skladu s Cochrane kriterijima prihvatljivosti, uključena je samo podskupina pacijenata s nestabilnom anginom iz Lescol Intervention Prevention Study (85). U ispitivanju od A do Z korišteni su samo podatci iz usporedbe placebo tijekom prva četiri mjeseca praćenja (109). Od 19 uključenih ispitivanja, četiri su bila međunarodna, multicentrična ispitivanja (84,85,109,111), tri su provedena u Japanu (99,101,105), a po jedno je provedeno u Njemačkoj (83), Belgiji (98), Argentini (106), Australiji (102), Turskoj (112), Kanadi

(73), Kini (110), Češkoj i Slovačkoj (113) i Rusiji (100). Najranije uključeno ispitivanje započelo je novačenje u travnju 1996. (85), a posljednje je završilo u srpnju 2006. (110). Međutim, šest ispitivanja ne specificira datume regrutiranja pacijenata (73,83,98,100,102,104). Jedanaest ispitivanja sponzorirano je od strane industrije (73,83,84,85,98,102,104,107,109,110,114).

#### 4.1.1 Opis studija

### Karakteristike studija uključenih u Cochrane sustavni pregled (86)

#### Colivicchi 2002 (115)

<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Italiji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: siječanj 1999. do srpnja 2001.</p> <p><u>Zaslijepijvanje</u>: prosuđivači ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 12 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 0</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 40, kontrola 41</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 69 (14), kontrola 68 (14)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 23 (58%), kontrola 24 (59%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 22 (55%), kontrola 24 (58%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 35 (87%), kontrola 37 (90%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: nespecificirano</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 34 (85%), kontrola 35 (85%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: nespecificiran</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: nespecificirana</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: nema</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> nema</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> (1) angiografski dokaz teške i difuzne bolesti koronarne arterije, koja nije bila podložna izravnoj revaskularizaciji koronarnom premosnicom ili perkutanom trans-luminalnom koronarnom angioplastikom, kako je odredio kardiokirurg i interventni kardiolog tijekom prijema ; (2) objektivni dokaz simptomatske reverzibilne ishemije miokarda (0,1 mV depresija ST-segmenta na elektrokardiogramu) pri malom opterećenju vježbanjem tijekom liječenja (2 antianginalna lijeka u maksimalno podnošljivim dozama), kako je procijenjeno ergometrijom na traci za trčanje; i (3) ventrikularna e젝cijska frakcija 35%</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> prisutnost kongestivnog zatajenja srca, potreba za kontinuiranom primjenom intravenoznih antianginalnih lijekova te prisutnost bilo koje terminalne bolesti</p>
<b>Intervencija</b>	Atorvastatin 80 mg započet u prosjeku 12 dana od početka akutnog koronarnog sindroma
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> kombinacija kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, ponovni prijem za akutni koronarni sindrom (zahtijeva nove elektrokardiografske promjene ili povišenje srčanog markera) i moždani udar</p> <p><u>Sekundarni:</u> pojedinačne komponente primarnih krajnjih događaja</p>
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1, 3, 6 i 12 mjeseci
<b>Rizik pristranosti</b>	

<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrdjivanje randomiziranog redosljeda	Nizak rizik	Računalno generiran slučajni popis, ali bez eksplicitne specifikacije zaslijepljivanja
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zaslijepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nije bilo zaslijepljivanja sudionika ili njegovatelja, ali su procjenitelji ishoda bili zaslijepljeni
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje bolesnika
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Visok rizik	Rano zaustavljen radi koristi nakon 5. privremene analize



<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 322 centra u 41 zemlji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: prosinac 1999. do siječnja 2003.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti, njegovatelji i procjenitelji ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 4 mjeseca za usporedbu simvastatin 40 /80 mg u odnosu na placebo</p> <p><u>Izgubljeno nakon praćenja</u>: 44 (1%)</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 2265, kontrola 2232</p> <p><u>Prosječna dob (SD) u godinama</u>: statin 60 (11), kontrola 61 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 1716 (76%), kontrola 1680 (75%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 529 (23%), kontrola 530 (24%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 1131 (50%), kontrola 1105 (50%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 926 (41%) , kontrola 915 (41%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 409 (18%), kontrola 355 (16%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarkt miokarda: statin 1956 (86%), kontrola 1919 (86%)</li> <li>• Nestabilna angina: statin 309 (14%), kontrola 313 (14%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapija fibrinolizom: statin 483 (21%), kontrola 472 (21%)</li> <li>• Perkutana koronarna intervencija (PCI): statin 979 (43%), kontrola 979 (44%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, u dobi od 21 do 80 godina s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije; ukupni kolesterol od 250 mg/dL (6,48 mmol/L) ili niže; stabilizirano najmanje 12 uzastopnih sati unutar 5 dana nakon pojave simptoma i ispunjava barem jednu od sljedećih karakteristika visokog rizika: dob starija od 70 godina, dijabetes melitus, prethodna povijest koronarne arterijske bolesti, bolest perifernih arterija ili moždani udar; povišenje razine kreatin kinaze-MB ili troponina u serumu; ponavljajuća angina s promjenama ST segmenta; elektrokardiografski dokaz ishemije na stres testu; ili višežilna koronarna arterijska bolest utvrđena koronarografijom</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> na statinima u vrijeme randomizacije, planirana operacija koronarne prenosnice ili perkutana koronarna intervencija planirana unutar sljedeća 2 tjedna; Razina ALT viša od 20% iznad gornje granice normale; povećan rizik od miopatije zbog oštećenja bubrega (razina kreatinina u serumu &gt; 2,0 mg/dL) ili istodobne terapije lijekovima za koje se zna da povećavaju rizik od miopatije, kao</p>
--	--

	<p>što su fibrati, ciklosporin, makrolidni antibiotici, azolni antifungici, amiodaron ili verapamil; ili prethodna povijest povišenja razine kreatin kinaze koja nije povezana s vježbanjem ili netraumatske rabdomiolize</p>
<b>Intervencija</b>	<p>Simvastatin 40mg započet u prosjeku 5 dana nakon početka akutnog koronarnog sindrom te titriran do 80 mg nakon 1 mjeseca</p>
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> kombinacija kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, ponovni prijem za akutni koronarni sindrom (zahtijeva nove elektrokardiografske promjene ili povišenje srčanog markera) i moždani udar <u>Sekundarni:</u> pojedinačne komponente primarnih krajnjih događaja, revaskularizacija zbog dokumentirane ishemije, smrt iz bilo kojeg uzroka, novonastalo kongestivno zatajenje srca (zahtijeva primanje ili početak liječenja lijekova za zatajenje srca) i kardiovaskularna rehospitalizacija</p>
<b>Bilješke</b>	<p>Podaci o ishodu za pregled nakon 1 i 4 mjeseca praćenja koje su dali izvorni istraživači. Nakon 4 mjeseca kontrolna skupina je primala 20 mg simvastatina</p>
<b>Rizik pristranosti</b>	

<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nizak rizik	Blokirana randomizacija pomoću slijepih tablica dodjele
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nizak rizik	Adekvatna. Središnja randomizacija
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Zasljepljeni pacijenti, njegovatelji i procjenitelji ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	1% pacijenata je izgubljeno u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima; protokol studije dostupan
Drugi otkloni	Nizak rizik	Pridržavalo se principa namjere za liječenje; nije prestalo rano za dobrobit

#### **ESTABLISH 2004 (105)**

<b>Metode</b>	<u>Dizajn</u> : jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje
---------------	---

	<p><u>Mjesto:</u> 1 centar u Japanu</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata:</u> studeni 2001. do kolovoza 2003.</p> <p><u>Zasljepljivanje:</u> statističar</p> <p><u>Namjera liječenja:</u> nespecificirano</p> <p><u>Razdoblje praćenja:</u> 6 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja:</u> 1 (1%)</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 35, kontrola 35</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 61 (10), kontrola 63 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 30 (86%), kontrola 30 (86%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 12 (34%), kontrola 11 (31%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 19 (54%), kontrola 19 (54%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 24 (69%), kontrola 19 (54%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 5 (14%), kontrola 5 (14%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 22 (63%), kontrola 26 (74%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin 13 (37%), kontrola 9 (26%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> statin 7 (20%), kontrola 3 (9%)</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 35 (100%), kontrola 35 (100%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> Akutni koronarni sindrom sa značajnom stenozom na početnoj koronarografiji i odrađenom</p>

	<p>perkutanom koronarnom intervencijom.</p> <p>Akutni koronarni sindrom definiran je kao visokorizična nestabilna angina pektoris, infarkt miokarda bez ST-elevacije ili ST-elevirani infarkt miokarda. Infarkt miokarda je dijagnosticiran porastom (2 puta) serumske kreatin fosfokinaze i pozitivnošću na troponin T</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> neuspješna perkutana koronarna intervencija , postavljeni bypass graft, preporučeni koronarni bypass graft, kardiogeni šok i primjena lijekova za snižavanje lipida (statin, klofibrat, probukol ili analog, nikotinska kiselina ili drugi zabranjeni lijek) prije upisa</p>
<b>Intervencija</b>	Atorvastatin 20mg započet unutar 14 dana od akutnog koronarnog sindroma
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> % promjene volumena plaka</p> <p><u>Sekundarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog IM i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog IM, nefatalnog IM, ukupnog moždanog udara, revaskularizacijskih postupaka (CABG/PCI ), i nestabilnu anginu</p>
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1,4 i 6 mjeseci
<b>Rizik pristranosti</b>	

Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nizak rizik	Minimizacijska metoda randomizacije
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zaslijepljivanja sudionika, skrbnika ili ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	1 pacijent je izgubljen u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

### FACS 2010 (107)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 5 centara u Češkoj i Slovačkoj</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od studenog 2003. do veljače 2006.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: sudionici, njegovatelji</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p>
---------------	--

	<p><u>Razdoblje praćenja:</u> 12 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja:</u> 0</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 78, kontrola 78</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 61 (12), kontrola 63 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 55 (71%), kontrola 51 (65%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 14 (18%), kontrola 16 (21%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 40 (51%), kontrola 40 (51%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 33 (42%) , kontrola 39 (50%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 4 (5%), kontrola 8 (10%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin &gt; 47 (60%), kontrola &gt; 54 (69%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin &lt; 31 (40%), kontrola &lt; 24 (31%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> nema</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 68 (87%), kontrola 71 (91 %)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> Akutni koronarni sindrom s elevacijom ST mora imati bol u prsima u mirovanju manje od 12 sati prije prijema i <math>\geq 1</math> mm elevaciju ST segmenta u 2 ili više kontinuiranih odvoda ili novi blok lijeve grane na EKG-u. Oni s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije moraju imati bol u prsima u mirovanju tijekom prethodnih 48 sati i</p>



	<p>depresiju ST segmenta <math>\geq 1</math> mm ili negativne T valove u 2 ili više kontinuiranih odvoda</p> <p><u>Kriteriji za isključenje:</u> &lt; 18 godina ili ako imaju popratno aktivnu bolest jetre ili trajno povišenje transaminaza (<math>&gt; 3</math> puta iznad gornje granice normale), u anamnezi terapiju za snižavanje lipida manje od 30 dana prije indeksnog događaja ili poznata alergija na fluvastatin ili na bilo koje aditive prisutne u lijeku. Ostala isključenja uključuju nemogućnost uzimanja oralnih lijekova, nespremnost na praćenje tijekom trajanja studije, bolest mišića (npr. miozitis) i kreatin kinazu <math>\geq 5</math> puta veću od gornje granice normale zbog stanja koja nisu infarkt miokarda. Žene reproduktivne dobi koje su trudne, doje ili ne koriste učinkovitu kontracepciju</p>
<b>Intervencija</b>	Fluvastatin 80mg unutar 1 sata od akutnog koronarnog sindroma
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> razine C-reaktivnog proteina i IL-6</p> <p><u>Sekundarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrt od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularna smrt, fatalni infarkt miokarda, nefatalni infarkt miokarda, ukupni moždani udar, revaskularizacijski zahvati (coronary</p>

	artery bypass graft ili perkutana koronarna intervencija)	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1,4 i 6 mjeseci	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Blokirana randomizacija - metoda generiranja sekvence nejasna
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno je zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja, ali ne i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje bolesnika
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima; protokol studije dostupan
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano

		za dobrobit
--	--	-------------

## FLORIDA 2002 (114)

<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 28 centara u Nizozemskoj</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: srpanj 1997. do svibnja 1999.</p> <p><u>Zaslijepivanje</u>: pacijenti, njegovatelji i sudionici ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nespecificirano</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 12 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 0</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 265, kontrola 275</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 61 (12), kontrola 60 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 214 (81%), kontrola 234 (85%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 29 (11%), kontrola 31 (11%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 67 (25%), kontrola 65 (24%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (S%)</u>: statin 140 (53%), kontrola 139 (51%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 31 (12%), kontrola 31 (11%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 265 (100%), kontrola 275 (100%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: nema</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: statin 137 (52%), kontrola 133 (48%)</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: statin 8 (3%), kontrola 10 (4%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja</u> : nova ili izrazito pojačana bol u prsima koja traje dulje od 30 minuta, ili novi patološki Q val u trajanju od 0,04 s ili 25% odgovarajuće amplitude R vala, oboje u najmanje 2 susjedna odvoda</p> <p><u>Kriteriji isključenja</u>: dob &lt; 18 godina, upotreba sredstava za snižavanje lipida u prethodna 3 mjeseca, visoka razina triglicerida &gt; 4,5 mmol/l, poznata obiteljska bolest lipida, teško zatajenje bubrega, poznata bolest jetre, znakovi i simptomi teškog zatajenja srca (New York Heart Association klasa IV), zakazana perkutana koronarna intervencija (PCI) ili premosnica koronarne arterije (CABG) i lijekovi koji utječu na ST -segment (digoksin, kinidin ili triciklički antidepressivi), fibrilacija atrijska, Wolf-Parkinson-Whiteov sindrom, potpuni blok lijeve grane, poznata već postojeća odstupanja ST segmenta prije kvalificirajućeg infarkta miokarda, hipertrofija lijevog ventrikula s uzorkom naprezanja ili prisutnost stalnog pacemakera</p>
<b>Intervencija</b>	Fluvastatin 80mg unutar 14 dana od

	akutnog koronarnog sindroma	
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda, totalnog moždanog udara, revaskularizacijskih postupaka (CABG/PCI), nestabilne angine koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju</p> <p><u>Sekundarni:</u> ishemija na ambulantnom EKG-u (bez uzimanja u obzir kliničkih događaja), promjena ishemijskog opterećenja, vrijeme do velikog kliničkog događaja i 12-mjesečna promjena lipidnog profila</p>	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1,4,6 i 12 mjeseci	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generizacija randomizacijske sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno

Zaslijepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno zaslijepljivanje sudionika, njegovatelja i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje bolesnika
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Nije prijavljeno pridržavanje načela namjere liječenja

### L-CAD 2000 (83)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Njemačkoj</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zaslijepljivanje</u>: nema</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 24 mjeseca</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 0</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 70, kontrola 56</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 55 (10), kontrola 59 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 57 (81%), kontrola 44 (79%)</p>

	<p><u>Dijabetes, n (%):</u> nema</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 22 (31%), kontrola 18 (32%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 49 (70%), kontrola 36 (64%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 45 (64%), kontrola 39 (70%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 32 (46%), kontrola 23 (41%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin 38 (54%), kontrola 33 (59%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> nespecificirano</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 58 (83%), kontrola 50 (89%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> ukupni kolesterol &gt; 200 do &lt; 400 mg/dL i lipoprotein niske gustoće (LDL) kolesterol od &gt; 130 do &lt; 300 mg/dL (nakon isključenja sekundarnih oblika hiperlipidemije) s akutnim infarktom miokarda (definiran novim Q zupcima i povećanjem enzima od &gt; 3 puta normalne vrijednosti) i/ili koji su bili podvrgnuti hitnoj perkutanoj transluminalnoj koronarnoj balonskoj angioplastici zbog teške ili nestabilne angine pectoris (definirana kliničkim simptomima i elektrokardiografskim (EKG) promjenama</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> dob &gt; 75 godina, dijabetičari (glukoza u krvi natašte &gt; 125</p>
--	---

	mg/dL), bolesnici sa ugrađenom premosnicom, poznatom malignom bolešću, ozbiljnom bubrežnom ili disfunkcijom jetre (kreatinin > 1,5 mg/dL, alanin aminotransferaza i aspartat aminotransferaza > 2 puta normalne vrijednosti) ili žene u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju	
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 20 do 40 mg (8 od 70 osoba dodatno je dobilo kolestiramin ili nikotinsku kiselinu) unutar 1 do 11 dana od akutnog koronarnog sindroma	
<b>Ishod</b>	<u>Primarni</u> : kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara <u>Sekundarni</u> : nefatalni infarkt miokarda, koronarna balon angioplastika ili premosnica, moždani udar, nova pojava okluzivne periferne vaskularne bolesti, kardiovaskularna smrt i smrtnost od svih uzroka	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1,4,6,12 i 24 mjeseca	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Stratificirana randomizacija



		- generiranje sekvence nije specificirano
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zaslijepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zaslijepljivanja sudionika, skrbnika ili ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Visok rizik	Kompletno praćenje pacijenata
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nema ranog zaustavljanja radi koristi

### LAMIL 1997 (98)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 10 centara u Belgiji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zaslijepljivanje</u>: sudionici i skrbnici, ali ne i ocjenjivači ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nije prijavljeno</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 3 mjeseca</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 14 (20%)</p>
---------------	---

<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 36, kontrola 33</p> <p><u>Prosječna dob (SD) u godinama:</u> neodređeno</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> nespecificirano</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> nespecificirano</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> nespecificirano</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> nespecificirano</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> nespecificiran</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 36 (100%), kontrola 33 (100%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> nema</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> nespecificirana</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija ( PCI):</u> nespecificiran</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> određeni slučajevi akutnog infarkta miokarda pomoću EKG-a i enzimskih kriterija</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> nespecificirani</p>
<p><b>Intervencija</b></p>	<p>Pravastatin 10-20mg 3 dana nakon akutnog koronarnog sindroma</p>
<p><b>Ishod</b></p>	<p><u>Primarni:</u> lipidni profil</p> <p><u>Sekundarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda, ukupnog moždanog udara i revaskularizacijskih postupaka (CABG/PCI)</p>

<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1 i 3 mjeseca	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Generizacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno je zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja, ali ne i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Visok rizik	Ostaje nejasno koliko je pacijenata izgubljeno zbog praćenja kliničkih događaja; 14 pacijenata (20%) nije bilo dostupno za praćenje lipidnog profila
Selektivno izvještavanje	Nejasan rizik	Kontakt s autorom nije uspio; nema dostupnog protokola
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

**LIPS 2002 (85)**

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 57 centara u 10 zemalja</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od travnja 1996. do listopada 1998.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti, negovatelji i procjenitelji ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: medijan od 3,9 godina</p> <p><u>Izgubljeni tijekom praćenja</u>: 0 do 12 mjeseci praćenja</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 417, kontrola 407 (ove osobe samo predstavljaju podskupinu pacijenata s nestabilnom anginom; ispitivanje LIPS izvorno je uključivalo još 853 osobe sa stabilnom anginom)</p> <p><u>Prosječna dob (SD) u godinama</u>: statin 61 (10), kontrola 60 (10)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 344 (83%), kontrola 336 (83%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 65 (16%), kontrola 34 (8%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin nije dostupno, kontrola nije dostupna</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin nije dostupan, kontrola nije dostupna</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 184 (44%), kontrola 172 (42%)</p>

	<p><u>Indeksni događaj, n (%) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 0, kontrola 0</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin 417 (100%), kontrola 407 (100%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> statin 0, kontrola 0</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 417 (100%) , kontrola 407 (100%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> bolesnici s nestabilnom anginom, koji su uspješno podvrgnuti prvoj perkutanoj koronarnoj intervenciji sa jednom ili više lezija u nativnim koronarnim arterijama.</p> <p>Uspješna perkutana koronarna intervencija definirana je kao smanjenje promjera stenozе na manje od 50% u ciljnoj leziji bez dokaza o nekrozi miokarda, potrebe za ponovljenom perkutanom koronarnom intervencijom ili ugrađivanja koronarnog bypass grafta ili smrti prije otpusta iz bolnice. Bilo koja vrsta perkutane koronarne intervencije je dopuštena i uključivala je balonsku angioplastiku sa ili bez postavljanja stenta, rotacijske ili usmjerene aterektomije, lasersku ablaciju, transluminalni ekstrakcijski kateter ili balon za rezanje. Pacijenti su nadalje trebali imati ukupnu razinu kolesterola između 135 i 270 mg/dL (3,5 do 7,0 mmol/L), s razinama triglicerida natašte manjom od 400 mg/dL (4,5 mmol/L)</p>
--	--

	<p>prije indeksnog postupka. Gornja granica ukupnog kolesterola za prihvatljivost bila je 212 mg/dL (5,5 mmol/L) za pacijente čiji su početni lipidi izmjereni iz krvi vađene 24 sata do 4 tjedna nakon infarkta miokarda i 232 mg/dL (6,0 mmol/L) za pacijente s tipom 1 ili 2 dijabetes melitus</p> <p><u>Kriteriji za isključenje:</u> trajni sistolički krvni tlak veći od 180 mmHg i dijastolički krvni tlak veći od 100 mmHg unatoč medicinskoj terapiji, ventrikularna e젝ciona frakcija manja od 30%, povijest prethodne perkutane koronarne intervencije ili ugrađivanja koronarnog bypass grafta, teška valvularna bolest, idiopatska kardiomiopatija ili kongenitalna bolest srca, teška disfunkcija bubrega (definirana kao razina kreatinina u serumu &gt; 1,8 mg/dL, pretilost (definirana kao indeks tjelesne mase &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>) i prisutnost maligne ili druge bolesti sa očekivanim trajanjem života kraćim od 4 godine</p>
<p><b>Intervencija</b></p>	<p>Fluvastatin 80 mg započet u medianu od 2 dana od perkutane koronarne intervencije</p>
<p><b>Ishod</b></p>	<p><u>Primarni:</u> razvoj velikog štetnog srčanog događaja (MACE), definiranog kao srčana smrt (svaka smrt osim ako se ne može utvrditi nedvosmislen nesrčani uzrok); nefatalni infarkt miokarda (pojava</p>

	<p>patoloških Q valova koji su bili odsutni na početku ili ukupna razina kreatin kinaze &gt; 2 puta veća od gornje granice normale uz prisutnost CK izoenzima MB ; ili postupak ponovne intervencije (ugrađivanje koronarnog bypass grafta, ponovljena perkutana koronarna intervencija ili perkutana koronarna intervencija za novu leziju).</p> <p>Angiografske procjene bez intervencija nisu uključene</p> <p><u>Sekundarni:</u> MACE, isključujući postupke ponovne intervencije (kirurške ili perkutane koronarne intervencije) koji se javljaju u prvih 6 mjeseci praćenja lezija liječenih indeksnim zahvatom, srčani mortalitet, nesrčani mortalitet, svi uzroci mortaliteta, kombinirani srčani mortalitet te kombinirani mortalitet od svih uzroka i infarkta miokarda</p>	
<b>Bilješke</b>	Izvorni istraživači dali su podatke o ishodima za podskupinu bolesnika s nestabilnom anginom nakon 1, 4 i 12 mjeseci praćenja	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Blokirana randomizacija-generizacija sekvence nejasna

Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nizak rizik	Adekvatno. Kodirani spremnici za lijekove
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Zasljepljeni pacijenti, njegovatelji i procjenitelji ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje bolesnika unutar prvih 12 mjeseci
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano za dobrobit

### Macin 2005 (106)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Argentini</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: prosinac 1999. do studenog 2000.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti i skrbnici, ali ne i procjenitelji ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nespecificirano</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 1 mjesec</p>
---------------	---



	Izgubljeno zbog praćenja: 0
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 44, kontrola 46</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 59 (13), kontrola 61 (12)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 34 (77%), kontrola 33 (72%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 10 (23%), kontrola 11 (24%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 29 (66%), kontrola 31 (67%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 18 (41%), kontrola 19 (41%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 5 (11%), kontrola 7(15%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 23 (52%), kontrola 31 (67%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin 21 (48%), kontrola 15 (33%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> statin 7 (16%), kontrola 8 (17%)</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> nema</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> dob &gt; 21 godine koji su ispunili oba sljedeća kriterija: Akutni koronarni sindrom i razine CRP <math>\geq</math> 1,4 mg/dl unutar 24 sata. Akutni koronarni sindrom dijagnosticiran je u prisutnosti ishemijske boli u prsima u mirovanju u trajanju <math>\geq</math> 20 minuta i najmanje jedno od sljedećeg: nove ili vjerojatno nove</p>

	<p>devijacije ST segmenta na elektrokardiogramu (elektrokardiografski dokaz elevacije ili depresije ST segmenta), abnormalnosti enzima (kreatin kinaza–MB iznad gornje referentne granice u <math>\geq 2</math> uzorka dobivena s intervalom od <math>&gt; 6</math> sati), i/ili troponin T <math>\geq 0,02</math> ng/mL</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> (1) upotreba 3-hidroksi-3- metil-glutaril koenzim A inhibitor reduktaze ili drugo sredstvo za snižavanje lipida u bilo koje vrijeme tijekom prethodnog 1 mjeseca; (2) povijest aktivne bolesti jetre; (3) neliječeni endokrini poremećaj; (4) povijest sistemske upalne bolesti ili raka; (5) poznata preosjetljivost na statine; (6) pacijenti za koje se procijeni da je malo vjerojatno da će se pridržavati režima ispitivanog lijeka ili procesa ispitivanja; (7) poznata zarazna bolest u posljednjih 30 dana; (8) nespremnost dati pisani informirani pristanak; i (9) kardiogeni šok ili akutni plućni edem</p>
<b>Intervencija</b>	Atorvastatin 40 mg unutar 96 sati od akutnog koronarnog sindroma
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> razine C-reaktivnog proteina</p> <p><u>Sekundarni:</u> profil lipida, reaktanti akutne faze, kombinacija smrti, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar, smrt iz bilo kojeg uzroka, fatalni infarkt miokarda,</p>

	nefatalni infarkt miokarda i nestabilna angina	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1 mjesec	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Generizacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Zasljepljeni sudionici i skrbnici, ali ne i ocjenjivači ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje bolesnika zbog kliničkih događaja
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 122 centra u Europi, Sjevernoj Americi, Južnoj Africi, Australiji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: svibanj 1997. do rujna 1999.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti, njegovatelji i sudionici ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 4 mjeseca izgubljeno zbog praćenja: 9 (0,4%)</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 1538, kontrola 1548</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 65 (12), kontrola 65 (12)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 992 (64%), kontrola 1020 (66%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 342 (22%), kontrola 373 (24%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 843 (55%), kontrola 846 (55%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 429 (28%) , kontrola 430 (28%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 382 (25%), kontrola 392 (25%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 812 (53%), kontrola 843 (55%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: statin 726 (47%), kontrola 705 (45%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: statin 109 (7%), kontrola 139 (9%)</li> </ul>

	<p>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> nema</p> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> dob od 18 godina ili više s bolom u prsima ili nelagodnom u trajanju od najmanje 15 minuta koji su se javili u mirovanju ili uz minimalni napor u razdoblju od 24 sata prije hospitalizacije i predstavljali su promjenu u odnosu na njihov uobičajeni anginozni uzorak</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> razina ukupnog kolesterola u serumu na probir je premašila 270 mg/dL (7 mmol/L) (mjestu u Poljskoj i Južnoj Africi koristile su razine od 310 mg/dL (8 mmol/L), koronarna revaskularizacija je bila planirana ili očekivana u vrijeme probira, dokaz akutnog infarkta miokarda u prethodna 4 tjedna; operacija koronarne arterijske prenosnice unutar prethodna 3 mjeseca; perkutana koronarna intervencija u prethodnih 6 mjeseci; blok lijeve grane; teško kongestivno zatajenje srca (engl. New York Heart Association klasa IIIb ili IV); istodobno liječenje drugim sredstvima za regulaciju lipida (osim niacina u dozama od 500 mg/d), vitaminom E (osim u dozama 400 IU/d) ili lijekovima povezanim s rabdomiolizom u kombinaciji sa statinima; teška anemija; zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu; disfunkcija jetre (alanin aminotransferaza veća od 2 puta od gornje granice normale);</p>
--	---

	dijabetes ovisan o inzulinu; trudnoća ili dojenje	
<b>Intervencija</b>	Atorvastatin 80 mg svakodnevno, počevši u prosjeku 3 dana od akutnog koronarnog sindroma	
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni</u>: kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara</p> <p><u>Sekundarni</u>: smrt od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularna smrt, fatalni infarkt miokarda, nefatalni infarkt miokarda, totalni moždani udar, revaskularizacijski postupci (CABG/PCI), nestabilna angina koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju</p>	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1 i 4 mjeseca	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Stratificirana randomizacija - generiranje sekvence nije specificirano
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nizak rizik	Središnja randomizacija stratificirana po studijskom centru

Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno zaslijepljivanje sudionika, njegovatelja i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	0,4% pacijenata izgubljeno u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima; protokol studije dostupan
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano za dobrobit

### OACIS-LIPID 2008 (101)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 14 centara u Japanu</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od svibnja 2000. do prosinca 2003.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: ocjenjivači ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 9 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 5 (1% )</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 176, kontrola 177</p>

	<p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 64 (10), kontrola 63 (11)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 129 (73%), kontrola 142 (80%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 52 (30%), kontrola 59 (34%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 81 (46%), kontrola 87 (49%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 98 (56%) , kontrola 105 (59%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 16 (9%), kontrola 19 (10%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> nespecificiran</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> nespecificirana</li> <li>• <u>Fibrinoliza terapija:</u> nespecificirana</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 161 (91%), kontrola 161 (91)%</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> (1) klinička anamneza središnjeg pritiska u prsima, boli ili stezanja u trajanju od 30 minuta ili više, (2 ) tipične elektrokardiografske promjene (tj. elevacija ST segmenta &gt; 0,1 mV u najmanje 1 standardnoj ili 2 prekordijska odvoda, depresija ST segmenta &gt; 0,1 mV u najmanje 2 odvoda, abnormalni Q val ili inverzija T vala u najmanje 2 odvoda) i (3) povećanje aktivnosti serumske kreatin na više od dvostruko više od normalne laboratorijske vrijednosti. Svi bolesnici koji su se javili</p>
--	--



	<p>unutar 1 tjedna nakon pojave akutnog infarkta miokarda bili su prospektivno registrirani</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> istodobna terapija bilo kojim statinima ili su imali povijest nuspojava povezanih s bilo kojim statinom. Dokazi po život opasne aritmije, teškog kroničnog kongestivnog zatajenja srca (engl. New York Heart Association klasa III–IV), disfunkcije jetre, zatajenja bubrega, cerebrovaskularne bolesti, loše kontroliranog dijabetesa, trudnoće, dojenja, dobi &lt; 20 godina i nemogućnosti uzimanja lijekova ili izostanak pismenog informiranog pristanka. Nisu uključeni ni pacijenti koje liječnici smatraju neprikladnima iz bilo kojeg drugog razloga</p>
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 10 mg započet u prosjeku 7 dana od početka akutnog koronarnog sindroma
<b>Ishod</b>	<u>Primarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nestabilne angine, revaskularizacije i nefatalnog moždanog udara te ponovne hospitalizacije zbog drugih kardiovaskularnih bolesti
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni za 1 i 9 mjeseci
<b>Rizik pristranosti</b>	

Otklon	Procjena autora	Podrška za procjenu
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generizacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zasljepjivanja sudionika ili skrbnika, već zasljepljenih ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	1% sudionika je izgubljeno u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Kontakt s autorom djelomično uspostavljen; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano za dobrobit

#### PACT 2004 (102)

<b>Metode</b>	<u>Dizajn</u> : višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje <u>Mjesto</u> : 6 centara u Australiji
---------------	--

	<p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti i njegovatelji, ali ne i sudionici ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 1 mjesec</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 85 ( 2%)</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 1710, kontrola 1698</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 62 (12), kontrola 61 (12)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 1308 (76%), kontrola 1285 (76%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 244 (14%), kontrola 234 (14%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 700 (41%), kontrola 714 (42%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 608 (36% ), kontrola 575 (34%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 236 (14%), kontrola 197 (12%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 1109 (65%), kontrola 1111 (65%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: statin 601 (35%), kontrola 587 (35%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: statin 651 (38%), kontrola 671 (40%)</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: statin 414 ( 24%), kontrola 406 (24%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja</u>: 24 sata od početka simptoma ako su imali</p>

	<p>elektrokardiografske promjene koje upućuju na akutni infarkt miokarda ili nestabilnu anginu</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> uzimanje statinske terapije prije indeksnog događaja (druge terapije za snižavanje lipida su dopuštene), sudjelovanje u bilo kojem drugom kliničkom ispitivanju ili provođenje ispitivanja lijeka u prethodnih 30 dana, planirana koronarna revaskularizacija ili transplantacija srca, teška bubrežna ili jetrena bolest ili druga teška bolest, problemi povezani s drogom ili alkoholom, gastrointestinalna bolest ili povijest gastrointestinalnog kirurškog zahvata koji bi mogli utjecati na apsorpciju lijeka i poznata preosjetljivost ili prethodne ozbiljne nuspojave na terapiju statinima. Žene u reproduktivnoj dobi na hormonskoj nadomjesnoj terapiji</p>
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 20-40 mg
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda, ukupnog moždanog udara, nestabilne angine koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju</p>

<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni nakon 1 mjeseca; Ispitivanje je ranije završeno zbog poteškoća s regrutiranjem ispitanika	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrdjivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno je zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja, ali ne i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	2% sudionika je izgubljeno u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestao rano za dobrobit

<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Nizozemskoj</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od travnja 1997. do siječnja 1998.</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti i njegovatelji, ali ne i sudionici ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 3 mjeseca</p> <p><u>Izgubljeno do praćenje</u>: 2 (2%)</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 50, kontrola 49</p> <p>Srednja dob (SD) u godinama: statin 64 (1), kontrola 63 (2)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 35 (70%), kontrola 37 (76%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 8 (16%), kontrola 5 (10%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 12 (24%), kontrola 16 (33%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 17 (34%) , kontrola 17 (35%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 14 (28%), kontrola 12 (25%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 35 (70%), kontrola 31 (63%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: statin 15 (30%), kontrola 18 (37%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: statin 17 (34%), kontrola 14 (29%)</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: nema</li> </ul>

	<p><u>Kriteriji uključivanja:</u> muškarci u dobi od 18 do 80 godina ili žene u postmenopauzi s razinom ukupnog kolesterola u serumu &gt; 5,2 mmol/l i razinom LDL kolesterola &gt; 3,5 mmol/l; znakovi nestabilne angine ili akutnog infarkta miokarda (definirano kao elevacija ST segmenta <math>\geq</math> 1 mm u 2 odvoda ili inverzija T-vala)</p> <p><u>Kriteriji za isključenje:</u> anamneza preosjetljivosti na statine, teško kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija, značajna bolest jetre, značajna gastrointestinalna bolest ili abdominalna kirurška intervencija koja bi mogla negativno utjecati na apsorpciju lijekova, zlouporabu tvari ili alkohola, prethodna ili sadašnja upotreba bilo kojeg drugog lijeka za snižavanje lipida, nekontrolirani dijabetes, bolest štitnjače, teško oštećenje bubrega, disproteinemija, primarna bolest mišića</p>
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 40 mg/dan
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni:</u> kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda, totalnog moždanog udara, revaskularizacijskih postupaka (CABG/PCI), "ponovne angine pektoris"</p>

<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni nakon 1 i 3 mjeseca	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno je zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja, ali ne i ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	2% pacijenata izgubljeno u praćenju
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano za dobrobit



<p><b>Metode</b></p>	<p><u>Dizajn</u>: višecentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 280 centara u 8 zemalja</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: pacijenti, njegovatelji i sudionici ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 4,5 mjeseca (44% sudionika završilo je 4,5 mjeseci praćenja nakon završetka ispitivanja)</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: nejasno</p>
<p><b>Sudionici</b></p>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 1795, kontrola 1810</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: nije dostupno</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: nije dostupan</p> <p><u>Indeksni događaji, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: nije dostupan</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: nije dostupna</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: nije dostupna</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: nije dostupno</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja</u>: bolesnici s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda ili nestabilna angina)</p>

<b>Intervencija</b>	Cerivastatin 0,4 mg započet unutar 2 dana od početka akutnog koronarnog sindroma	
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni</u>: kombinacija kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine pectoris ili zatajenja srca</p> <p><u>Sekundarni</u>: ponavljajuća koronarna ishemija uključujući ishemijsku koronarnu revaskularizaciju, smrtonosni i nefatalni reinfarkt i nestabilnu anginu, smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda i moždani udar</p>	
<b>Bilješke</b>	Ispitivanje je prijevremeno prekinuto 8. kolovoza 2001. kada je Bayer povukao cerivastatin sa svjetskog tržišta. Izvorni istraživači dali su podatke o ishodu smrtnosti od bilo kojeg uzroka, smrtonosnog i nefatalnog infarkta miokarda te smrtonosnog i nefatalnog moždanog udara nakon 4,5 mjeseci praćenja	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana

Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Nejasno
Zaslijepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Zaslijepljeni pacijenti, njegovatelji i procjenitelji ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nejasan rizik	Nedostupna puna publikacija
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nizak rizik	Poštivanje načela namjere liječenja; nije prestalo rano za dobrobit

### PTT 2002 (112)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Metode</u>: 1 centar u Turskoj</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od lipnja 1997. do rujna 1998.</p> <p><u>Zaslijepljivanje</u>: nema</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nejasno</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 6 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 0</p>
---------------	--

**Sudionici**

Broj randomiziran: statin 79, kontrola 85

Srednja dob (SD) u godinama: statin 53 (11), kontrola 52 (10)

Muškarci, n (%): statin 65 (82%), kontrola 69 (81%)

Dijabetes, n (%): statin 14 (18%), kontrola 13 (15%)

Hipertenzija, n (%): statin 16 (20%), kontrola 21 (25%)

Trenutni pušač, n (%): statin 63 (80%) , kontrola 66 (78%)

Prethodni infarkt miokarda, n (%): statin nema, kontrola nema

Indeksni događaj, n (%):

- Infarkt miokarda: statin 79 (100%), kontrola 85 (100%)

- Nestabilna angina: nema

- Terapija fibrinolizom: statin 79 (100%), kontrola 85 (100%)

- Perkutana koronarna intervencija (PCI): nema

Kriteriji uključivanja: pacijenti koji primaju terapiju fibrinolizom unutar 6 sati od akutnog infarkta miokarda

Kriteriji isključenja: kontraindikacije za trombolitičku terapiju, dob > 75 godina, povijest infarkta miokarda, prethodna perkutana transluminalna koronarna angioplastika, ugrađivanje premosnice koronarne arterije, kongestivno zatajenje srca, sekundarna hiperlipidemija, nekontrolirana hipertenzija ili dijabetes

	mellitus, bolest jetre, disfunkcija štitnjače, upotreba antikoagulansa osim aspirina, uporaba steroida ili nadomjesne hormonske terapije, žene u fertilnoj dobi i pacijenti s fizičkim ili psihosocijalnim poremećajima koji bi ih mogli ometati u pridržavanju protokola	
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 40 mg/dan	
<b>Ishod</b>	<u>Primarni</u> : kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti, fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara, revaskularizacijskih postupaka (CABG/PCI), "ponovne angine pektoris"	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni nakon 1 i 6 mjeseci. Napomena: samo je podskupina od 77 pacijenata (40 intervencija, 37 kontrolnih, oni koji su dobili dodatnu koronarnu angioplastiku) praćena 6 mjeseci	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana

Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zaslijepljivanja sudionika, njegovatelja ili procjenitelja kliničkog ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje za kliničke ishode
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

### RECIFE 1999 (73)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Kanadi</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zasljepljivanje</u>: sudionici i skrbnici, ali ne i ocjenjivači ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nejasna</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 6 tjedana</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 0</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 30, kontrola 30</p>

	<p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 55 (2), kontrola 56 (2)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 26 (93%), kontrola 22 (81%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 1 (4%), kontrola 0 (0%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 5 (18%), kontrola 8 (29%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 14 (50%) , kontrola 17 (63%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 1 (4%), kontrola 2 (7%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 11 (39%), kontrola 12 (44%)</li> <li>• <u>Nestabilna angina:</u> statin 19 (61%), kontrola 18 (66%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> nema</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 16 (57%), kontrola 17 (63%)</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> dijagnoza akutnog infarkta miokarda ili nestabilne angine i ulazni ukupni kolesterol u serumu 5,2 mmol/L ili LDL kolesterol 3,4 mmol/L i serumski trigliceridi 4,5 mmol/L</p> <p><u>Kriteriji isključenja:</u> prisutnost zatajenja srca s frakcijom izbacivanja &lt; 40%, primjena sredstava za snižavanje lipida u prethodnih 8 tjedana, zatajenje bubrega s razinom kreatinina u serumu &gt; 200 mmol/L i pacijentice kojima je potrebno ugrađivanje koronarne prenosnice, žene u</p>
--	--

	predmenopauzi, žene u postmenopauzi na hormonskoj nadomjesnoj terapiji	
<b>Intervencija</b>	Pravastatin 40 mg/dan	
<b>Ishod</b>	<u>Primarni</u> : protok brahijalne arterije <u>Sekundarni</u> : kombinacija smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara, smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularna smrt, fatalni infarkt miokarda, nefatalni infarkt miokarda, totalni moždani udar, revaskularizacijski postupci (CABG/PCI), nestabilna angina koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu poznati nakon 1,5 mjeseci	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Prijavljeno je zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja, ali ne i ocjenjivača ishoda



Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje za kliničke ishode
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

#### Ren 2009 (110)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn:</u> jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto:</u> 1 centar u Kini</p> <p>Regrutiranje pacijenata: od ožujka 2004. do srpnja 2006.</p> <p><u>Zaslijepljivanje:</u> vjerojatno zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja; zaslijepljivanje ocjenjivača ishoda nije prijavljeno</p> <p><u>Namjera liječenja:</u> nejasna</p> <p><u>Razdoblje praćenja:</u> 4 tjedna</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja:</u> 0</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 43, kontrola 43</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama:</u> statin 58 (11), kontrola 59 (10)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 27 (63%), kontrola 30 (70%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 12 (28%), kontrola 10 (23%)</p>

	<p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 21 (49%), kontrola 18 (42%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 1 (4%), kontrola 2 (7%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: nema</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: statin 43 (100%), kontrola 43 (100%)</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: nema</li> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: nema</li> </ul> <p><u>Kriteriji uključenja</u>: novo dijagnosticirana nestabilna angina pektoris, dob &gt; 18 godina, ishemijski simptomi &lt; 72 h, odsutnost kardiogenog šoka, a prethodno nije liječen statinom</p> <p><u>Kriteriji isključenja</u>: teška bubrežna disfunkcija, primarna kardiomiopatija ili kronična opstruktivna plućna bolest, uzimanje upalnih lijekova osim aspirina, povišeni srčani biljezi</p>
<b>Intervencija</b>	Simvastatin 40 mg/dan
<b>Ishod</b>	<p><u>Primarni</u>: plazma IL-6</p> <p><u>Sekundarni</u>: smrt od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularna smrt, fatalni infarkt miokarda, nefatalni infarkt miokarda, zatajenje srca, postupci revaskularizacije (CABG/PCI)</p>
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu poznati nakon 1 mjeseca

<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Nizak rizik	Vjerojatno zaslijepljivanje sudionika i njegovatelja; zaslijepljivanje kliničkog ishoda, procjenitelji nisu prijavljeni
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	Kompletno praćenje za kliničke događaje
Selektivno izvještavanje	Nizak rizik	Uspostavljen kontakt s autorom; dostavljeni podaci o relevantnim ishodima
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Poštivanje načela namjere liječenja nije prijavljeno

## Sakamoto 2005 (99)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Metode</u>: 28 centara u Japanu</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od veljače 2002. do rujna 2004.</p> <p><u>Zaslijepljivanje</u>: nema zaslijepljivanja sudionika ili skrbnika, ali zaslijepljivanje ocjenjivača ishoda</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nejasno</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 24 mjeseca</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 35 (7%)</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 241, kontrola 245</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 63 (11), kontrola 65 (12)</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 190 (80%), kontrola 193 (79%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 83 (35%), kontrola 61 (25%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 149 (63%), kontrola 142 (58%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 131 (55%), kontrola 130 (53%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 10 (4%), kontrola 15 (6%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 241 (100%), kontrola 245 (100%)</li><li>• <u>Nestabilna angina</u>: nema</li><li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: statin 45 (19%), kontrola 50 (20%)</li><li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: statin 215 (91%), kontrola 220 (90%)</li></ul>

	<p><u>Kriteriji uključivanja:</u> kvalificirajući infarkt miokarda (povećana razina kreatinin fosfokinaze-MB i/ili ukupnog kreatinina <math>\geq 2</math> puta iznad gornje granice normale) i produljena bol u prsima (<math>&gt; 30</math> minuta), objektivni dokaz ishemije miokarda na temelju dinamičkog ili intervalnog ST- ili T -valne promjene u <math>\geq 2</math> uzastopna elektrokardiografska odvoda (<math>\geq 0,1</math> mV ST elevacija, <math>\geq 0,05</math> mV ravno ili nizbrdo depresija ST u točki J i 80 ms nakon točke J ili <math>\geq 0,3</math> mV inverzija T-vala), ili novi blok lijeve grane ; razine ukupnog kolesterola u serumu bile su 180 do 240 mg/dL pri prijemu</p> <p><u>Kriteriji za isključenje:</u> dob <math>&lt; 18</math> godina, korištenje sredstava za snižavanje lipida u prethodna 3 mjeseca, poznata obiteljska dislipidemija, teško zatajenje bubrega, poznata bolest jetre, znakovi i simptomi teškog zatajenja srca (engl New York Heart Association klasa III ili IV), zakazana perkutana koronarna intervencija ili premosnica koronarne arterije (CABG), prethodna perkutana koronarna intervencija (unutar 6 mjeseci) ili ugrađivanje koronarne premosnice (unutar 3 mjeseca) te prisutnost maligne bolesti ili alergije na statine</p>
<b>Intervencija</b>	Bilo koji statin (atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin ili pitavastatin)
<b>Ishod</b>	<u>Primarno:</u> kombinacija kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, ponavljajuće simptomatske ishemije miokarda s objektivnim dokazima koji zahtijevaju hitnu rehospitalizaciju,

	kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo hitnu ponovnu hospitalizaciju i nefatalnog moždanog udara <u>Sekundarni</u> : ugrađivanje koronarne prenosnice, perkutana koronarna intervencija za novu leziju i ponovljena perkutana koronarna intervencija za restenozu infarktних ili neinfarktних lezija	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni nakon 1 i 24 mjeseca	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrdjivanje randomiziranog redosljeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zasljepjivanja sudionika ili skrbnika, već zasljepjivanje ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nejasan rizik	“Tražile su se naknadne informacije za sve pacijente koji su rano povučeni iz studije.” 35 pacijenata (7%) je odustalo (nije jasno jesu li praćeni ili ne)

Selektivno izvještavanje	Nejasan rizik	Kontakt s autorom nije uspio; nije dostupan protokol studije
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Pridržavanje namjere za liječenje nije prijavljeno

### Shal'nev 2007 (100)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 1 centar u Rusiji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: nespecificirano</p> <p><u>Zaslijepljivanje</u>: nema</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: nejasno</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 6 mjeseci</p> <p><u>Izgubljeno zbog praćenja</u>: 2 (2%)</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 55, kontrola 53</p> <p><u>Prosječna dob (SD) u godinama</u>: nije dostupno</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: nije dostupno</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: nije dostupan</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infarkt miokarda</u>: nije dostupan</li> <li>• <u>Nestabilna angina</u>: nije dostupna</li> <li>• <u>Terapija fibrinolizom</u>: nije dostupna</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</u>: nije dostupno</li> </ul> <u>Kriteriji uključivanja</u> : bolesnici s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda ili nestabilna angina pektoris)	
<b>Intervencija</b>	Simvastatin 40 mg/dan	
<b>Ishod</b>	<u>Primarni</u> : totalna smrt, nestabilna angina (hospitalizirana i nehospitalizirana), infarkt miokarda (akutni i u kasnijem praćenju)	
<b>Bilješke</b>	Podaci o ishodu dostupni nakon 6 mjeseci	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Otklon</b>	<b>Procjena autora</b>	<b>Podrška za procjenu</b>
Utvrđivanje randomiziranog redoslijeda	Nejasan rizik	Generacija sekvence nespecificirana
Prikrivanje raspodjele ispitanika	Nejasan rizik	Neprijavljeno
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja za sve ishode	Visok rizik	Nema zaslijepljivanja sudionika, skrbnika ili ocjenjivača ishoda
Nepotpunost podataka o ishodu za sve ishode	Nizak rizik	2% ispitanika izgubljeno u praćenju
Selektivno	Nejasan rizik	Kontakt s autorom nije



izvještavanje		uspio; nije dostupan protokol studije
Drugi otkloni	Nejasan rizik	Pridržavanje namjere za liječenje nije prijavljeno

**Tablica 1.** Karakteristike studija isključenih iz Cochrane sustavnog pregleda (86)

Naziv studije	Razlog isključenja
Akasaka 2012 (116)	Izravne usporedbe statina (atorvastatin 20 mg protiv atorvastatin 5 mg); bez prijavljenih kliničkih ishoda
Barderas 2009 (117)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Bermejo 2006 (118)	Nije RCT
Cannon 2004a (82)	Izravno uspoređivanje statina (atorvastatin 80mg protiv pravastatin 40 mg)
Chi 2007 (119)	Terapija nije započeta unutar 14 dana
Chiodini 2007 (120)	Terapija nije započeta unutar 14 dana
Chyrchel 2011 (121)	Samo 7 dana terapije statinima bez praćenja; bez kliničkih ishoda
Colivicchi 2010 (122)	Usporedba visoke doze (80 mg/dan) sa niskom dozom (20 mg/dan) atorvastatina
Colivicchi 2010a (123)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 20 mg)
Colivicchi 2011 (123)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 20 mg)
Correia 2002 (124)	Praćenje kraće od 30 dana (samo 5 dana)
De Winter 2005 (125)	Nije RCT

Dohi 2010 (126)	Produženo praćenje već uključene ESTABLISH studije
FLAME 2006 (127)	Izravna usporedba statina (simvastatin 20 mg protiv simvastatin 40 mg)
Ge 2010 (128)	Statin protiv placebo samo kao predterapija za PCI; nakon PCI obe grupe dobivale statine
Guazzi 2007 (129)	Bez kliničkih ishoda
Gomez-Doblas 2006 (130)	Praćenje kraće od 30 dana (samo 8 dana)
Gomez-Hernandez 2008 (131)	Bez kliničkih ishoda
Hall 2009 (132)	Izravna usporedba statina (simvastatin protiv rosuvastatina)
He 2011 (133)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 40 mg protiv atorvastatina 10 mg)
Hiro 2009 (134)	Izravna usporedba statina (pitavastatin protiv atorvastatina)
Hiro 2009a (133)	Izravna usporedba statina (pitavastatin protiv atorvastatina)
Hiro 2010 (135)	Izravna usporedba statina (pitavastatin protiv atorvastatina)
Kanadasi 2006 (136)	Nije RCT
Kashima 2009 (137)	Protokol za izravnu usporedbu statina
Kuznetsova 2010 (138)	Izravna usporedba statina (atorvastatin protiv rosuvastatina)
Lablanche 2008 (139)	Izravna usporedba statina
LAVA 2005 (140)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda; fluvastatin 80 mg unutar 12 sati protiv 4 do 5 dana praćenja akutnog koronarnog sindroma
Lemos 2005 (141)	Terapija nije započeta unutar 14 dana

Leone 2008 (142)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatina 20 mg)
Li 2005 (143)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Li 2006 (144)	Praćenje kraće od 30 dana (samo 14 dana)
Lim 2012 (145)	Nije RCT
Link 2006 (146)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Link 2006a (145)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Link 2011 (147)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Liu 2012 (148)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 20 mg)
Miyauchi 2006 (149)	Izravna usporedba statina (pitavastatin protiv atorvastatina)
Monteiro 2008 (150)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Nakamura 2008 (151)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Nakaya 2005 (152)	Nije RCT
Ordulu 2008 (153)	Izravna usporedba statina
Ostadal 2003 (154)	Praćenje kraće od 30 dana (samo 1 dan)
Patti 2007 (155)	Terapija nije davana 30 dana (samo dvaput)
PEACE 2005 (156)	Izravna usporedba statina (pravastatin 20 mg protiv pravastatin 40 mg)
Pedersen 2000 (157)	Ishod nije dostupan za grupu usporedbe simvastatin 40 mg protiv uobičajene njege
Pedersen 2005 (158)	Terapija nije započeta unutar 14 dana
Pitt 2008 (159)	Izravna usporedba statina
Pitt 2012 (160)	Izravna usporedba statina
Post 2012 (161)	Samo statin protiv placebo kao predterapija PCI; bez kliničkih ishoda

Sakata 2005 (162)	Nije RCT
Shah 2007 (163)	Izravna usporedba kombinacija statina
Stefanadi 2009 (164)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Suh 2011 (165)	Nije RCT
Teshima 2009 (166)	Nije RCT
Tousoulis 2006 (167)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Tousoulis 2006a (166)	Bez prijavljenih kliničkih ishoda
Tousoulis 2006b (168)	Terapija nije započeta unutar 14 dana
Xin-wei 2009 (169)	Visoka protiv niske doze statina u pre-PCI pacijenata
Yun 2009 (170)	Samo pre-proceduralna usporedba (rosuvastatin protiv bez statina); nakon PCI svi pacijenti primili rosuvastatin
Zhang 2013 (171)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80 mg protiv atorvastatin 20 mg)
Zhao 2009 (172)	Izravna usporedba statina
Zheng 2009 (173)	Atorvastatin protiv atorvastatin plus probucol
Zheng 2009a (172)	Atorvastatin protiv atorvastatin plus probucol

#### 4.1.2 Sudionici

Prijavljena srednja dob sudionika u ispitivanjima kretala se od 53 do 69 godina. Sva ispitivanja uključivala su uglavnom muškarce (raspon među ispitivanjima, 59% do 88%). Postojale su značajne varijacije u udjelu kardiovaskularnih čimbenika rizika i sudionika s infarktom miokarda prije indeksnog događaja (raspon, 0% do 85%). Zbog različitih protokola ispitivanja udio sudionika s ko-intervencijama za indeksni događaj, kao što je fibrinolitička terapija i perkutana koronarna intervencija (PCI) uvelike je varirao među ispitivanjima (raspon, 0% do 100%).

### **4.1.3 Rizik od pristranosti u uključenim studijama**

Rizik od pristranosti varirao je među studijama. Skrivena raspodjela sudionika prijavljena je samo za tri ispitivanja (84,85,109). Kod osam ispitivanja klinički ishod procijenjen na slijepi način (84,85,99,100,101,109,114,115), a ispitanike su izvijestili u 11 studija (72,84,85,98,102,104,106,107,108,110,113). Gubitak praćenja bio je ispod 2% u svim studijama osim u tri (73): 8%, (99): 16%, (98): 19%. Jedno ispitivanje rano je prekinuto radi koristi (115), s potencijalnim precijenjenjem učinaka liječenja (174).

### **4.1.4 Učinci intervencija**

#### **Učinci na smanjenje razine lipida**

Prosječna ponderirana srednja početna razina LDL kolesterola uključenih sudionika bila je 120 mg/dL (3,1 mmol/L) (raspon, 78 do 178 mg/dL (2,0 do 4,6 mmol/L) . Prosječno smanjenje LDL kolesterola kretalo se od -15% do -53%, a ukupnog kolesterola od -9% do -37%, s većim smanjenjem u ispitivanjima koja su koristila veće doze lijekova i/ili jače lijekove. Učinci na HDL kolesterol i trigliceride bili su manje izraženi i nedosljedni među ispitivanjima (raspon prosječne promjene za HDL kolesterol, -9,5% do +13%; i za trigliceride, -28% do +10%).

#### **Kombinirani ishod nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i smrti od svih uzroka**

Nije bilo značajne razlike u primarnom kombiniranom ishodu ranog liječenja statinima u usporedbi s placebom ili bez liječenja nakon jednog mjeseca (RR 0,93, 95% CI 0,80 do 1,08; 13 studija, 13 484 bolesnika) , četiri mjeseca (RR 0,93, 95% CI 0,81 do 1,06; 11 studija, 9625 sudionika) ili 12 mjeseci (RR 95% CI 0,58 do 1,11; šest studija, 2080 sudionika). Nisu pronađeni dokazi relevantne heterogenosti među ispitivanjima u bilo kojem vremenskom razdoblju praćenja ( $I^2 = 0\%$ ). U analizama osjetljivosti, sažete procjene primarnih krajnjih događaja nakon četiri mjeseca sugerirali

su manja smanjenja rizika za ispitivanja s višom metodološkom kvalitetom u usporedbi s ispitivanjima koja nisu imala odgovarajuću komponentu kvalitete. U ispitivanjima sa skrivenom dodjelom, zbirni RR za statine u usporedbi s kontrolom bio je 0,96 (95% CI 0,79 do 1,16; tri studije, 8407 sudionika). Za ispitivanja bez skrivene alokacije RR je bio 0,70 (95% CI 0,44 do 1,14; osam studija, 1218 sudionika) (analiza 5.1). Za ispitivanja sa slijepom procjenom ishoda, zbirni RR bio je 0,94 (95% CI 0,82 do 1,08; pet studija, 9028 sudionika). Za ispitivanja bez slijepe procjene ishoda RR je bio 0,60 (95% CI 0,30 do 1,22; šest studija, 597 sudionika). Za pokuse sa zasljepljivanjem pacijenata i njegovatelja, zbirni RR bio je 0,95 (95% CI 0,82 do 1,09; sedam studija, 9271 sudionik). Za ispitivanja bez zasljepljivanja pacijenata i njegovatelja RR je bio 0,46 (95% CI 0,21 do 1,00; četiri studije, 354 sudionika).

Nisu pronađeni različiti učinci liječenja za ispitivanja s započinjanjem terapije statinima unutar tri dana u odnosu na do 14 dana ili za ispitivanja s različitim vrstama statina. Općenito, pronađeni su dokazi umjerene kvalitete da rani statini ne pružaju značajno smanjenje rizika za kombinirani ishod nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnih smrti unutar prva četiri mjeseca nakon akutnog koronarnog sindroma.

### **Smrt od svih uzroka**

Nije pronađena statistički značajna razlika u smrti od svih uzroka uz ranu terapiju statinima u usporedbi s placebo ili uobičajenom njegom nakon jednog mjeseca (RR 0,78, 95% CI 0,59 do 1,03; 13 studija, 13 155 pacijenata), četiri mjeseca (RR 0,90, 95% CI 0,70 do 1,14; 12 studija, 9733 sudionika) ili 12 mjeseci (RR 0,68, 95% CI 0,39 do 1,20; šest studija, 2080 sudionika). Nisu pronađeni dokazi relevantne heterogenosti među ispitivanjima u bilo kojem vremenskom razdoblju praćenja ( $I^2 = 0\%$ ). U analizama osjetljivosti, sažete procjene primarnih krajnjih događaja nakon četiri mjeseca sugerirali su manja smanjenja rizika za ispitivanja s višom metodološkom kvalitetom u usporedbi s ispitivanjima koja nisu imala odgovarajuću komponentu kvalitete. Za ispitivanja sa skrivenom dodjelom RR za statine u usporedbi s kontrolom bio je 0,94 (95% CI 0,72 do 1,21; tri studije, 8407 sudionika). Za ispitivanja bez skrivene alokacije RR je bio 0,64 (95% CI 0,31 do 1,31; devet studija, 1326 sudionika). Za ispitivanja sa slijepom procjenom ishoda, zbirni RR bio je 0,91 (95% CI 0,71 do

1.17; pet studija, 9028 sudionika). Za ispitivanja bez slijepe procjene ishoda RR je bio 0,77 (95% CI 0,31 do 1,90; sedam studija, 705 sudionika). Za pokuse sa zasljepljivanjem pacijenata i njegovatelja, zbirni RR bio je 0,93 (95% CI 0,72 do 1,19; sedam studija, 9271 sudionik). Za ispitivanja bez zasljepljivanja pacijenata i njegovatelja RR je bio 0,55 (95% CI 0,21 do 1,44; pet studija, 462 sudionika). Kada su dodatno uključeni 4,5-mjesečni podatci od 3605 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom iz studije PRINCESS u analizu osjetljivosti (Prevenција ishemijskih događaja ranim liječenjem Cerivastatina , PRINCESS 2004.), zbirni RR za smrtnost od svih uzroka bio je 0,95 (95% CI 0,78 do 1,17). Općenito, pronađeni su dokazi umjerene kvalitete da rani statini ne pružaju značajno smanjenje rizika za kombinirani ishod nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnih smrti unutar prva četiri mjeseca nakon akutnog koronarnog sindroma.

### **Smrt od kardiovaskularnih uzroka**

Nije bilo statistički značajne razlike u smrti od kardiovaskularnih uzroka s ranim liječenjem statinima u usporedbi s placebom ili bez liječenja nakon mjesec dana (RR 0,80, 95% CI 0,60 do 1,07; 10 studija, 12 387 sudionika) , četiri mjeseca (RR 0,84, 95% CI 0,64 do 1,09; osam studija, 9273 sudionika) ili 12 mjeseci (RR 0,55, 95% CI 0,28 do 1,09; pet studija, 1954 sudionika). Nisu pronađeni dokazi relevantne heterogenosti među ispitivanjima u bilo kojem vremenskom razdoblju praćenja ( $I^2 = 0\%$ ).

### **Fatalni i nefatalni infarkt miokarda ili reinfarkt**

Nije pronađena statistički značajna razlika u fatalnim i nefatalnim infarktima miokarda s ranim liječenjem statinima u usporedbi s placebom ili uobičajenom njegom nakon jednog mjeseca (RR 0,98, 95% CI 0,82 do 1,16; 12 studija , 13 074 sudionika), četiri mjeseca (RR 0,91, 95% CI 0,77 do 1,06; 10 studija, 9537 sudionika) ili 12 mjeseci (RR 0,94, 95% CI 0,41 do 5 studija; 1954 sudionika). Nisu pronađeni dokazi relevantne heterogenosti među ispitivanjima u bilo kojem vremenskom razdoblju praćenja ( $I^2 = 0\%$ ).U analizu osjetljivosti uključeni su 4,5-mjesečni podatci od 3605 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom iz studije PRINCESS i pronađen zbirni RR za fatalne i nefatalne infarkt miokarda od 0,90 (95% CI 0,78 do 1,03). Zbog određenih zabrinutosti oko rizika od pristranosti i nepreciznosti rezultata, kvalitetu dostupnih dokaza da rani

statini ne pružaju značajno smanjenje rizika za fatalni i nefatalni infarkt miokarda unutar prva četiri mjeseca nakon akutnog koronarnog sindroma ocijenjeni su umjerenim.

### **Smrtonosni i nefatalni moždani udar**

Nije bilo statistički značajne razlike u smrtonosnim i nefatalnim moždanim udarima s ranim liječenjem statinima u usporedbi s placebom ili uobičajenom njegom nakon jednog mjeseca (RR 0,78, 95% CI 0,47 do 1,29; sedam studija, 12 147 sudionika), četiri mjeseca (RR 0,72, 95% CI 0,45 do 1,16; sedam studija, 8536 sudionika) ili 12 mjeseci (RR 0,38, 95% CI 0,13 do 1,10; četiri istraživanja, 1130 sudionika). Nisu pronađeni dokazi relevantne heterogenosti među ispitivanjima u svim vremenskim točkama praćenja ( $I^2 = 0\%$ ).

U analizu osjetljivosti uključeni su 4,5-mjesečne podatci od 3605 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom iz studije PRINCESS i pronađen zbirni RR za smrtonosne i nefatalne moždane udare od 0,79 (95% CI 0,52 do 1,18).

### **Postupci revaskularizacije**

Nije bilo statistički značajne razlike u postupcima revaskularizacije (bypass graftovi, angioplastika) s ranim liječenjem statinima u usporedbi s placebom ili uobičajenom njegom nakon jednog mjeseca (RR 1,00, 95% CI 0,86 do 1,16; 10 studija, 9668 sudionika), ili četiri mjeseca (RR 0,92, 95% CI 0,78 do 1,08; devet studija, 9474 sudionika). Međutim, nakon 12 mjeseci otkriven je smanjeni rizik od revaskularizacijskih postupaka s ranim statinima (RR 0,70, 95% CI 0,52 do 0,93; pet studija, 1999 sudionika).

### **Nestabilna angina**

RR za nestabilnu anginu s ranom terapijom statinima u usporedbi s placebom ili bez liječenja nakon mjesec dana bio je 0,89 (95% CI 0,76 do 1,05; 10 studija, 12 181 sudionik), nakon četiri mjeseca RR je bio 0,76 (95% CI 0,59 do 0,96; devet studija, 8770 sudionika), a nakon 12 mjeseci RR je bio 0,61 (95% CI 0,33 do 1,12; četiri studije, 1130 sudionika). Heterogenost među lijekovima za liječenje bila je niska nakon jednog mjeseca ( $I^2 = 0\%$ ), ali pronađena je umjerena heterogenost nakon četiri mjeseca ( $I^2 = 33\%$ ) i nakon 12 mjeseci ( $I^2 = 35\%$ ). To može biti posljedica razlika u definiciji krajnjih događaja nestabilne angine u ispitivanjima. U analizama osjetljivosti, zbirne procjene za nestabilnu anginu nakon četiri mjeseca sugerirale su manja smanjenja rizika za pokuse s



višom metodološkom kvalitetom u usporedbi s ispitivanjima u kojima je nedostajala odgovarajuća komponenta kvalitete. U ispitivanjima sa skrivenom dodjelom, zbirni RR za statine u usporedbi s kontrolom bio je 0,79 (95% CI 0,64 do 0,97; dvije studije, 7583 sudionika). Za ispitivanja bez skrivene alokacije RR je bio 0,68 (95% CI 0,44 do 1,04; sedam studija, 1187 sudionika). Za ispitivanja sa slijepom procjenom ishoda, zbirni RR bio je 0,81 (95% CI 0,66 do 0,99; četiri studije, 8204 sudionika). U ispitivanjima bez slijepe procjene ishoda RR je bio 0,59 (95% CI 0,35 do 1,00; pet studija, 566 sudionika). Za pokuse sa zaslijepeljivanjem pacijenata i njegovatelja, zbirni RR bio je 0,85 (95% CI 0,64 do 1,14; pet studija, 8378 sudionika). Za ispitivanja bez zaslijepeljivanja pacijenata i njegovatelja RR je bio 0,51 (95% CI 0,34 do 0,79; četiri studije, 392 sudionika). Kada su dodatno uključeni 4,5-mjesečni podatci od 3605 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom iz PRINCESS studije u analizu osjetljivosti (PRINCESS 2004), zbirni RR za nestabilnu anginu bio je 0,78 (95% CI 0,65 do 0,95). Općenito, pronađeni su dokazi umjerene kvalitete da rana terapija statinima dovodi do značajnog smanjenja rizika od nestabilne angine unutar prva četiri mjeseca nakon akutnog koronarnog sindroma.

### **Akutno zatajenje srca**

Nije bilo statistički značajne razlike za akutno (novo ili pogoršanje) zatajenja srca s ranim liječenjem statinima u usporedbi s placebom ili bez liječenja nakon mjesec dana (RR 0,85, 95% CI 0,63 do 1,14; pet studija, 11 141 sudionik), četiri mjeseca (RR 0,86, 95% CI 0,65 do 1,15; dvije studije, 7583 sudionika) ili nakon 12 mjeseci (RR 0,09, 95% CI 0,01 do 1,64; jedna studija, 353 sudionika). Heterogenost među lijekovima za liječenje bila je niska nakon jednog mjeseca ( $I^2 = 0\%$ ) i četiri mjeseca ( $I^2 = 0\%$ ); s 12 mjeseci bilo je samo jedno istraživanje.

### **Nuspojave**

Među svim uključenim ispitivanjima, samo su tri slučaja rhabdomiolize prijavljena u bolesnika liječenih statinima (0,04%); sve su se dogodile u ispitivanju od A do Z (RR 6,90, 95% CI 0,36 do 133,47; 4497 sudionika). Bilo je devet osoba s miopatijom (povišene razine kreatinin kinaze više od 10 puta iznad gornje granice normale) u skupinama na statinima naspram jedne u kontrolnim skupinama (0,13% naspram 0,015%); zbirni RR za miopatiju bio je značajno veći kod statina nego kod kontrole (RR 4,69, 95% CI 1,01 do 21,67; tri studije, 4677 sudionika). Svih devet slučajeva dogodilo se nakon prvog mjeseca liječenja statinima, a sedam od devet pacijenata liječeno je

visokom dozom simvastatina (80 mg/dan). Nitko od devet pacijenata nije preminuo. Rizik od povišenih razina jetrenih aminotransferaza (ALT više od tri puta gornje granice normale) bio je značajno veći u ranim skupinama statina, nego u kontrolnim skupinama (RR 2,49, 95% CI 1,16 do 5,32; pet studija, 11 914 sudionika). Heterogenost u učincima na povišene razine jetrenih aminotransferaza bila je umjerena (I<sup>2</sup> = 48%). To može biti posljedica razlika u postavkama ispitivanja i uključenim pacijentima. Zbog ozbiljne zabrinutosti oko nepreciznosti rezultata rabiomiolize, dostupni dokazi ocijenjeni su kao oni niske kvalitete.

### Kvaliteta života koju percipira pacijent

Niti jedno od uključenih ispitivanja nije pokazalo kvalitetu života koju doživljava pacijent.

**Tablica 2.** Statini protiv kontrole nakon jednog mjeseca

Ishod ili naziv podgrupe	Broj istraživanja	Broj sudionika	Statistička metoda	Veličina učinka
1.Kombinirani učinak nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnog broja smrti	13	13484	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.80, 1.08]
2.Smrt od svih uzroka	13	13155	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.78 [0.59, 1.03]
3.Smrt od kardiovaskularnih uzroka	10	12387	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.80 [0.60, 1.07]
4.Fatalni i nefatalni infarkt miokarda i reinfarkt	12	13074	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.98 [0.82, 1.16]
5.Fatalni i nefatalni	7	12147	Omjer rizika	0.78 [0.47,

moždani udar			(IV, slučajni, 95% CI)	1.29]
6.Revaskularizacijski procesi (bypass graft i angioplastika)	10	9668	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	1.00 [0.86, 1.16]
7.Nestabilna angina	10	12181	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.89 [0.76, 1.05]
8.Akutno srčano zatajenje	5	11141	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.85 [0.63, 1.14]

**Tablica 3.** Statini protiv kontrole nakon 4 mjeseca (3 do 6 mjeseci)

Ishod ili naziv podgrupe	Broj istraživanja	Broj sudionika	Statistička metoda	Veličina učinka
1.Kombinirani učinak nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnog broja smrti	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]
2.Smrt od svih uzroka	12	9733	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.90 [0.70, 1.14]
3.Smrt od kardiovaskularnih uzroka	8	9273	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.84 [0.64, 1.09]
4.Fatalni i nefatalni infarkt miokarda i reinfarkt	10	9537	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.91 [0.77, 1.06]
5.Fatalni i nefatalni	7	8536	Omjer rizika	0.72 [0.45,

moždani udar			(IV, slučajni, 95% CI)	1.16]
6.Revaskularizacijski procesi (bypass graft i angioplastika)	9	9474	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.92 [0.78, 1.08]
7.Nestabilna angina	9	8770	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.76 [0.59, 0.96]
8.Akutno srčano zatajenje	2	7583	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.86 [0.65, 1.15]

**Tablica 4.** Statini protiv kontrole nakon 12 mjeseci

Ishod ili naziv podgrupe	Broj istraživanja	Broj sudionika	Statistička metoda	Veličina učinka
1.Kombinirani učinak nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnog broja smrti	6	2080	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.80 [0.58, 1.11]
2.Smrt od svih uzroka	6	2080	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.68 [0.39, 1.20]
3.Smrt od kardiovaskularnih uzroka	5	1954	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.55 [0.28, 1.09]
4.Fatalni i nefatalni infarkt miokarda i reinfarkt	5	1954	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.94 [0.61, 1.45]
5.Fatalni i nefatalni	4	1130	Omjer rizika	0.38 [0.13,

moždani udar			(IV, slučajni, 95% CI)	1.10]
6.Revaskularizacijski procesi (bypass graft i angioplastika)	5	1999	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.70 [0.52, 0.93]
7.Nestabilna angina	4	1130	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.61 [0.33, 1.12]
8.Akutno srčano zatajenje	1	353	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.09 [0.01, 1.64]

**Tablica 5.** Statini protiv kontrole: nuspojave

Ishod ili naziv podgrupe	Broj istraživanja	Broj sudionika	Statistička metoda	Veličina učinka
1.Rabdomioliza	1	4497	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	6.90 [0.36, 133.47]
2.Povišen CK više od deset puta više od gornje granice normale	3	4677	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	4.69 [1.01, 21.67]
3.Povišen ALT više od tri puta od gornje granice normale	5	11914	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	2.49 [1.16, 5.32]

**Tablica 6.** Statini u odnosu na kontrolu nakon 4 mjeseca: analize osjetljivosti

Ishod ili naziv podgrupe	Broj istraživanja	Broj sudionika	Statistička metoda	Veličina učinka
--------------------------	-------------------	----------------	--------------------	-----------------

1.Prikrivanje alokacije-kombinirani ishod nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i ukupnog broja smrti	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]
1.1.Prijavljeno prikrivanje alokacije	3	8407	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.96 [0.79, 1.16]
1.2.Neprijavljeno prikrivanje alokacije	8	1218	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.70 [0.44, 1.14]
2.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji-kombinirani ishod nefatalnih infarkta miokarda, nefatalnih moždanih udara i ukupnog broja smrti	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]
2.1.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	7	9271	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.95 [0.82, 1.09]
2.2.Nezaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	4	354	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.46 [0.21, 1.00]

3.Zaslijepljena procjena-kombinirani ishod nefatalnih infarkta miokarda, nefatalnih moždanih udara i ukupnog broja smrti	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]
3.1.Zaslijepljeni ocjenjivači ishoda	5	9028	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.94 [0.82, 1.08]
3.2.Nezaslijepljeni ocjenjivači ishoda	6	597	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.60 [0.30, 1.22]
4.Prikrivanje alokacije-smrt od svih uzroka	12	9733	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.90 [0.70, 1.14]
4.1.Prijavljeno prikrivanje alokacije	3	8407	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.94 [0.72, 1.21]
4.2.Neprijavljeno prikrivanje alokacije	9	1326	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.64 [0.31, 1.31]
5.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji- smrt od svih uzroka	12	9733	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.90 [0.70, 1.14]
5.1.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	3	8407	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.72, 1.19]

5.2.Nezaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	9	1326	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.55 [0.21, 1.44]
6.Zaslijepljena procjena- smrt od svih uzroka	12	9733	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.90 [0.70, 1.14]
6.1.Zaslijepljeni ocjenjivači ishoda	7	9271	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.91 [0.71, 1.17]
6.2.Nezaslijepljeni ocjenjivači ishoda	5	462	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.77 [0.31, 1.90]
7.Prikrivanje alokacije- nestabilna angina	12	9733	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.76 [0.59, 0.96]
7.1.Prijavljeno prikrivanje alokacije	5	9028	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.79 [0.64, 0.97]
7.2.Neprijavljeno prikrivanje alokacije	7	705	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.68 [0.44, 1.04]
8.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji- nestabilna angina	9	8770	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.76 [0.59, 0.96]
8.1.Zaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	2	7583	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.85 [0.64, 1.14]
8.2.Nezaslijepljeni pacijenti i njegovatelji	7	1187	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.51 [0.34, 0.79]



9.Zaslijepljena procjena-nestabilna angina	9	8770	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.76 [0.59, 0.96]
9.1.Zaslijepljeni ocjenjivači ishoda	4	8204	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.81 [0.66, 0.99]
9.2.Nezaslijepljeni ocjenjivači ishoda	5	566	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.59 [0.35, 1.00]
10.Smrt od svih uzroka uključujući studiju PRINCESS	13	13338	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.95 [0.78, 1.17]
11.Fatalni i nefatalni infarkt miokarda ili reinfarkt uključujući studiju PRINCESS	11	13142	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.90 [0.78, 1.03]
12.Fatalni i nefatalni moždani udar uključujući studiju PRINCESS	8	12141	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.79 [0.52, 1.18]
13.Nestabilna angina uključujući studiju PRINCESS	10	12375	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.78 [0.65, 0.95]
14.Početak terapije statinima	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]

14.1.Početak terapije statinima unutar 3 dana	6	1295	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.82 [0.41, 1.64]
14.2.Početak terapije statinima unutar 14 dana	5	8330	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.07]
15.Vrste statina	11	9625	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.93 [0.81, 1.06]
15.1.Pravastatin	4	371	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.65 [0.29, 1.45]
15.2.Fluvastatin	3	1520	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	1.17 [0.54, 2.53]
15.3.Atorvastatin	3	3237	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.87 [0.72, 1.06]
15.4.Simvastatin	1	4497	Omjer rizika (IV, slučajni, 95% CI)	0.99 [0.80, 1.22]

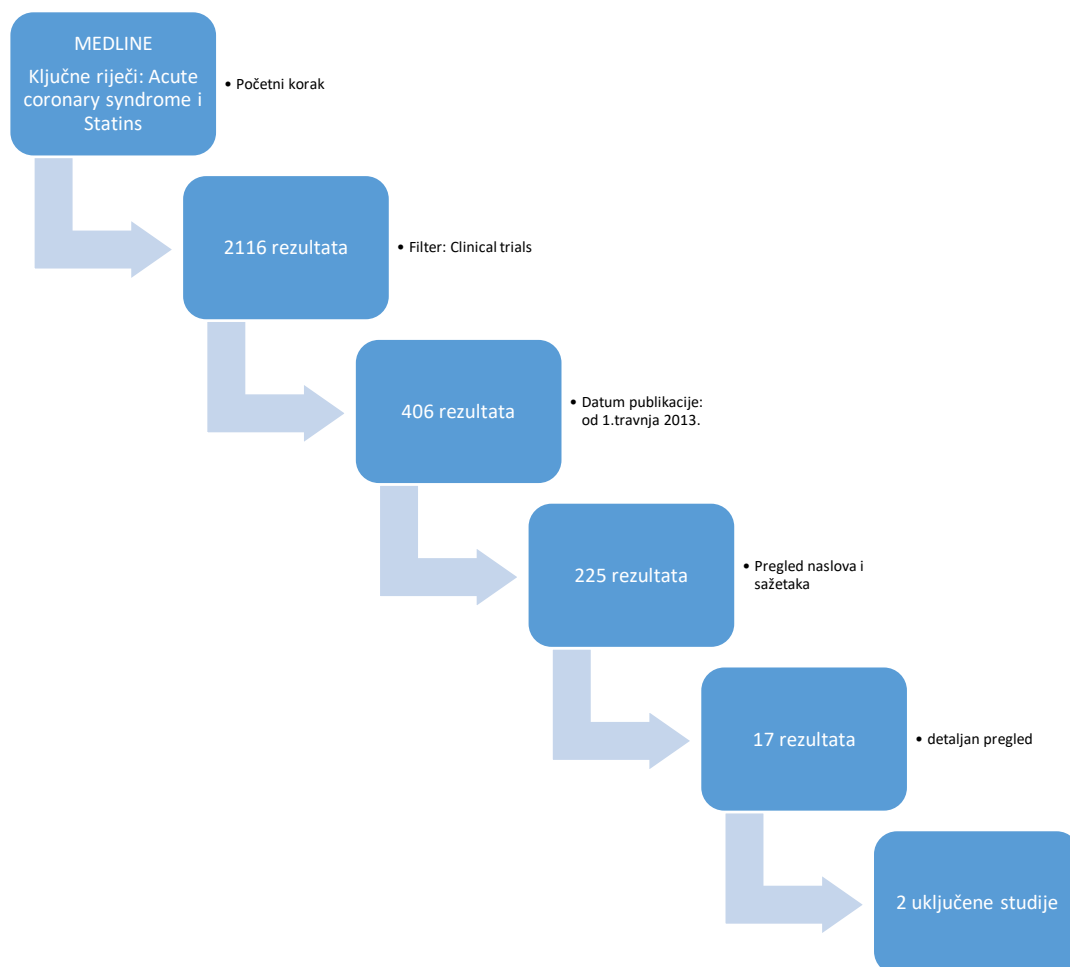
## 4.2 PRETRAŽIVANJE LITERATURE OBJAVLJENE NAKON COCHRANE SUSTAVNOG PREGLEDA

### 4.2.1 Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT, engl. randomized controlled trials)

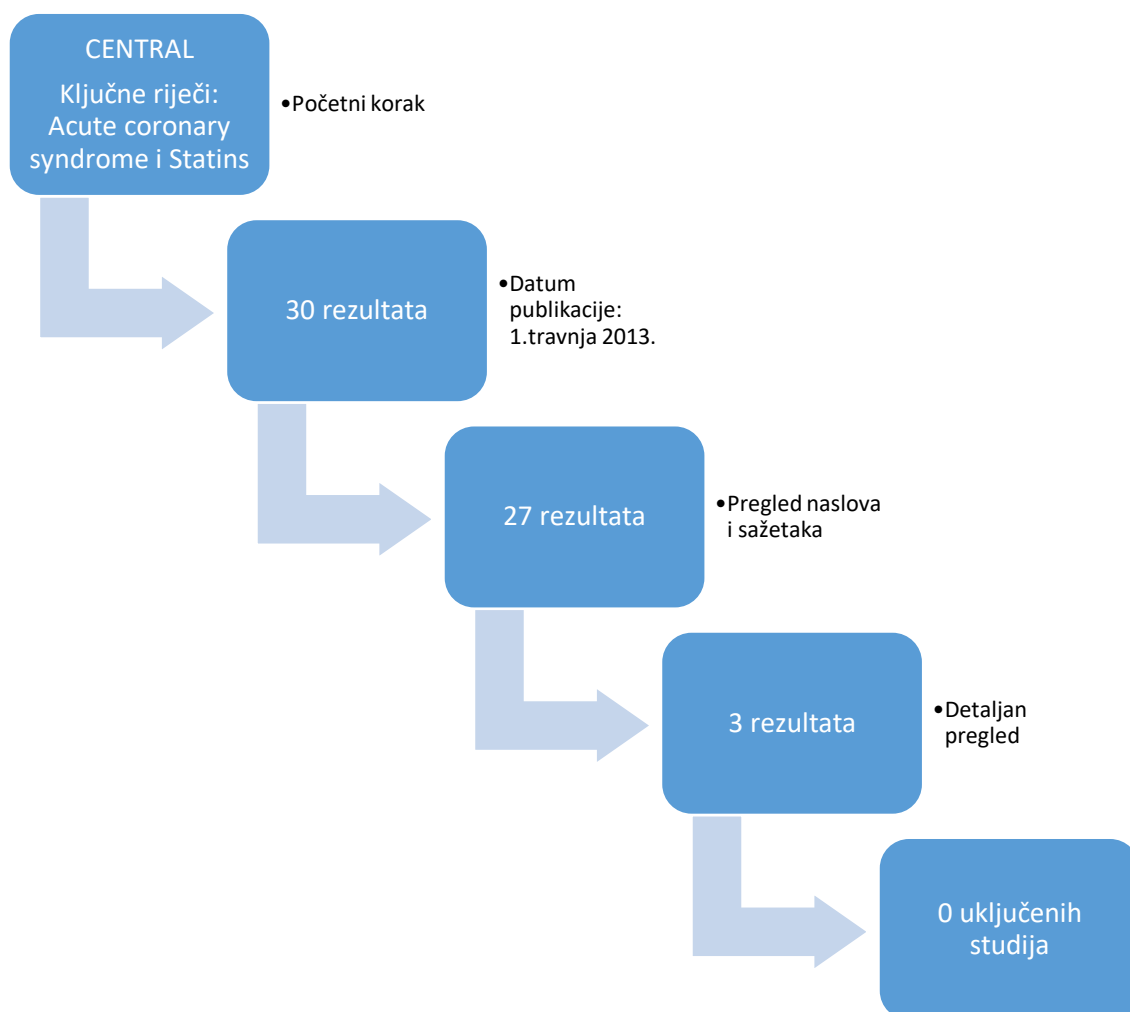
Pretraživanjem baze podataka MEDLINE (PubMed) te upisivanjem ključnih riječi „*Acute coronary syndrome*“ i „*Statins*“, dobiveno je 2116 rezultata. Nakon toga

postavljen je filter „*Clinical trials*“ te je broj rezultata sužen na 406. Nastavno na navedeni filter uključen je i filter za datum pretraživanja Cochrane sustavnog pregleda (86), 1. travnja 2013. kao početni datum pretraživanja, stoga su pretraživane sve objave od tog datuma. Preostalo je 225 studija koje su evaluirane po naslovu i temi. Zaključno, ostalo je 17 studija koje su detaljno pregledane. Od njih 17, samo 2 studije zadovoljavaju kriterije te su uključene u ispitivanje (Slika 3.).

Nakon što je pregledana MEDLINE (PubMed) baza podataka, pregledana je CENTRAL baza podataka. Isto kao i kod pretraživanja MEDLINE (PubMed) baze podataka korištene su ključne riječi „*Acute coronary syndrome*“ i „*Statins*“ te je dobiveno 30 rezultata. Nastavno na upisivanje navedenih ključnih riječi uključen je i filter za datum pretraživanja 1. travnja 2013. kao početni datum pretraživanja te je preostalo 27 studija. Nastavno na navedeno, isključene su i sve studije koje su već pregledane u MEDLINE (PubMed) bazi podataka. Sve preostale studije evaluirane su po naslovu i temi te su preostale 3 studije koje su detaljno pregledane. Niti jedna nije zadovoljavala kriterije te su sve 3 studije isključene (Slika 4.).



**Slika 3.** Postupak pretrage baze MEDLINE



**Slika 4.** Postupak pretrage baze CENTRAL

**Karakteristike studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (86) koje zadovoljavaju kriterije**

## SECURE-PCI 2017 (175)

<b>Metode</b>	<p><u>Dizajn</u>: multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto</u>: 53 centra u Brazilu</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata</u>: od travnja 2012. do listopada 2017.</p> <p><u>Zasljepljivanja</u>: dvostruko</p> <p><u>Namjera liječenja</u>: da</p> <p><u>Razdoblje praćenja</u>: 30 dana</p> <p><u>Izgubljeno tijekom praćenja</u>: 24</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran</u>: statin 2087, kontrola 2104</p> <p><u>Srednja dob (SD) u godinama</u>: statin 62, kontrola 627</p> <p><u>Muškarci, n (%)</u>: statin 1581 (76%), kontrola 1525 (72%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%)</u>: statin 653 (31%), kontrola 673 (32%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%)</u>: statin 1475 (71%), 1499 (72%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%)</u>: statin 564 (27%), kontrola 618 (29%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%)</u>: statin 342 (16%), kontrola 320 (15%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Infarkt miokarda</u>: statin 1736 (85%), kontrola 1753 (85%)</li><li>• <u>Nestabilna angina</u>: statin 295 (14%), kontrola 296 (14%)</li></ul>

• Perkutana koronarna intervencija (PCI):  
statin 1351 (65%), kontrola 1359 (65%)

Uključeni su pacijenti u dobi od 18 godina ili stariji s akutnim koronarnim sindromom (sa ili bez elevacije ST segmenta) kojima je planirano invazivno liječenje unutar sljedećih 7 dana. Planirano invazivno liječenje smatralo se strategijom sustavne evaluacije koronarne revaskularizacije putem rutinske koronarne angiografije u centrima s mogućnošću perkutane koronarne intervencije. U bolnicama u kojima su se dijagnostička angiografija i perkutana koronarna intervencija izvodili u fazama, mjesta su mogla čekati rezultate dijagnostičke angiografije kako bi se pacijenti randomizirali prije perkutane koronarne intervencije. Međutim, u centrima u kojima se perkutana koronarna intervencija rutinski obavljala istodobno s dijagnostičkom angiografijom, randomizacija pacijenata je provedena prije angiografije. Zbog pragmatične prirode ispitivanja, odluku o korištenju revaskularizacije ili ne i vrsti revaskularizacije definirao je lokalni tim na svakom mjestu.

Ključni kriteriji isključenja bili su uporaba bilo kojeg fibrata u 24 sata prije udarne doze i

	uporaba bilo kojeg statina u maksimalnoj dozi u 24 sata prije udarne doze.
<b>Intervencije</b>	2 udarne doze atorvastatina od 80 mg, jedna prije perkutane koronarne intervencije, a druga 24h poslije. Svi ispitanici primali su 40 mg atorvastatina dnevno, 30 dana nakon perkutane koronarne intervencije, počevši 24h nakon druge udarne doze atorvastatina ili placebo.
<b>Ishodi</b>	<u>Primarni:</u> Veliki štetni kardiovaskularni događaji (MACE) nakon 30 dana, koji je definiran kao kombinacija mortaliteta od svih uzroka, akutnog infarkta miokarda, moždanog udara i neplanirane koronarne revaskularizacije nakon 30 dana.
	<u>Sekundarni:</u> Nakon 30 dana uključivali su pojedinačne komponente primarnog ishoda, kao i kardiovaskularnu smrt, trombozu stenta i revaskularizaciju ciljne žile.



## Tentzeris 2014 (176)

<b>Metode</b>	<p>Dizajn: jednocentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje</p> <p><u>Mjesto:</u> 1 centar u Austriji</p> <p><u>Regrutiranje pacijenata:</u> siječanj 2003. Do siječnja 2011.</p> <p><u>Zasljepljivanje:</u> dvostruko</p> <p><u>Namjera liječenja:</u> da</p> <p><u>Razdoblje praćenja:</u> 3 mjeseca</p> <p><u>Izgubljeno nakon praćenja:</u> 29</p>
<b>Sudionici</b>	<p><u>Broj randomiziran:</u> statin 926 , kontrola 602</p> <p><u>Prosječna dob (SD) u godinama:</u> statin 61 (13), kontrola 65 (13)</p> <p><u>Muškarci, n (%):</u> statin 629 (68%), kontrola 387 (64%)</p> <p><u>Dijabetes, n (%):</u> statin 203 (22%), kontrola 147 (24%)</p> <p><u>Hipertenzija, n (%):</u> statin 688 (74%), kontrola 454 (75%)</p> <p><u>Trenutni pušač, n (%):</u> statin 281 (43%), kontrola 172 (31%)</p> <p><u>Prethodni infarkt miokarda, n (%):</u> statin 106 11%, kontrola 91 (15%)</p> <p><u>Indeksni događaj, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Infarkt miokarda:</u> statin 1528 (100%), kontrola 1528 (100%)</li><li>• <u>Nestabilna angina:</u> nema</li><li>• <u>Terapija fibrinolizom:</u> nema</li><li>• <u>Perkutana koronarna intervencija (PCI):</u> statin 1528 (100% ), kontrola 1528 (100%)</li></ul> <p><u>Kriteriji uključivanja:</u> Bolesnici s infarktom miokarda podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji</p>

<b>Intervencije</b>	Visoke doze visoko učinkovitih statina (atorvastatin 80 mg ili rosuvastatin 20 mg) nakon perkutane koronarne intervencije
<b>Ishodi</b>	Kao primarni ishod ove studije, uzeta je smrtnost od svih uzroka nakon razdoblja praćenja od 3 mjeseca.

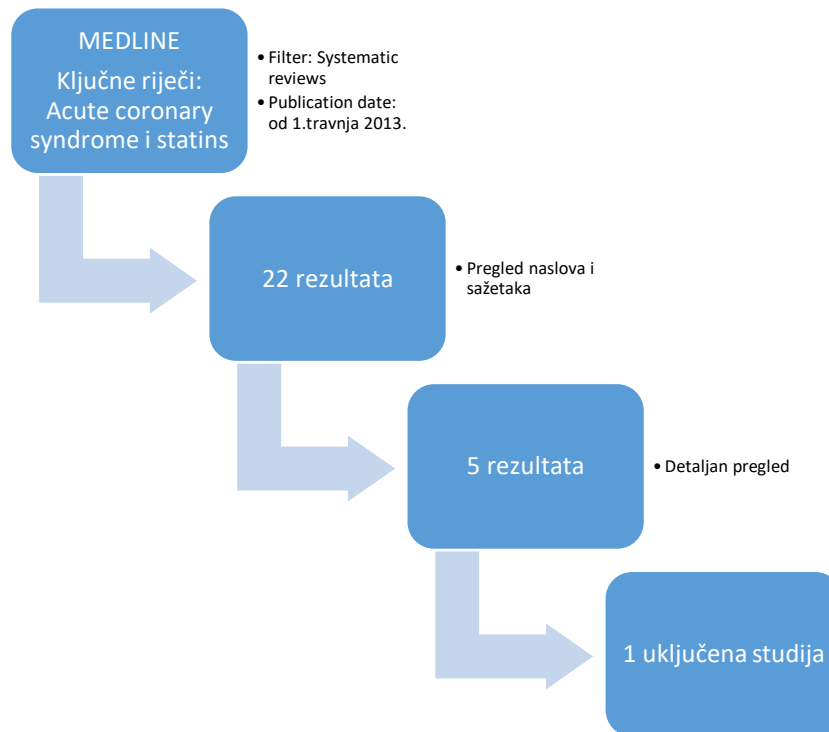
**Tablica 7.** Karakteristike studija koje nisu uključene

Abaci 2015 (189)	Nema traženih kliničkih ishoda
CHILLAS 2013 (177)	Izravna usporedba statina
Fang 2018 (178)	Izravna usporedba statina
Jang 2014 (179)	Statin protiv placeba samo kao preterapija za PCI; nakon PCI obe grupe dobivale statine
Jiang 2014 (180)	Nije randomizirana kontrolna studija
Liang 2014 (181)	Statin protiv kontrole samo kao preterapija za PCI
Liu 2016 (182)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 40mg protiv atorvastatin 20mg)
Lopes 2018 (183)	Praćenje već uključene SECURE-PCI 2017 studije
Priti 2017 (184)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 10mg)
Shehata 2015 (185)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 20mg)
Shehata 2017 (186)	Izravna usporedba statina (atorvastatin 80mg protiv atorvastatin 20mg)

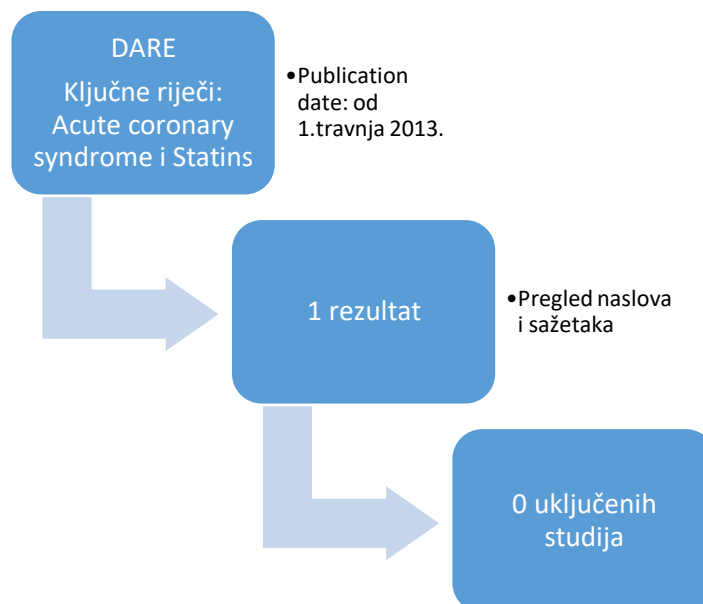
Suwa 2017 (187)	Nije randomizirana kontrolna studija
Wang 2013 (188)	Statin protiv placeba samo kao predterapija za PCI; nakon PCI obe grupe dobivale statine
Xie 2014 (189)	Statin protiv placeba samo kao predterapija za PCI; nakon PCI obe grupe dobivale statine
Xie 2017 (190)	Nije randomizirana kontrolna studija

#### **4.2.2. Pretraživanje baze MEDLINE i DARE za sustavne preglede**

Pretraživanjem MEDLINE baze podataka za sustavne preglede po ključnim riječima "Acute coronary syndrome" i "Statins" te "Publication date" filterom, pronađena su 22 sustavna pregleda. Nakon pregleda pronađena 22 sustavna pregleda po naslovu i temi, preostalo je 5 zadovoljavajućih sustavnih pregleda. Nakon detaljnog proučavanja 5 preostalih sustavnih pregleda, samo je jedan zadovoljavao kriterije za uključivanje, odnosno bavio se izravno tematikom učinka statina u akutnom koronarnom sindromu i to je već navedeni Cochrane sustavni pregled (86), koji je temelj ovog rada. Pretraživanjem DARE baze, pronađen je jedan sustavni pregled koji se poklapa po ključnim riječima te je objavljen nakon Cochrane sustavnog pregleda (86), ali nakon pregledavanja naslova i teme, bilo je jasno da ga se ne može uključiti u istraživanje, zato što ne proučava učinak samih statina u akutnom koronarnom sindromu.



**Slika 5.** Postupak pretrage baze MEDLINE



**Slika 6.** Postupak pretrage baze DARE

### 4.3 R-AMSTAR PROCJENA SUSTAVNIH PREGLEDA

1. „Statins for acute coronary syndrome (Review)“ (86)
  1. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
  2. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
  3. Zadovoljava kriterije A, B, D i E → 4 boda
  4. Zadovoljava kriterije B i D → 3 boda
  5. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 boda
  6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
  7. Zadovoljava kriterije B, C i D → 3 boda
  8. Zadovoljava kriterije A i B → 2 boda
  9. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 boda
  10. Zadovoljava kriterij A i B → 3 boda
  11. Zadovoljava kriterije A i B → 3 boda

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 37 bodova.

## **5. RASPRAVA**

Cochrane sustavni pregled randomiziranih kontroliranih ispitivanja u više od 14 000 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (ACS) (86) istraživao je da li rana terapija statinima u usporedbi s placebom ili bez liječenja poboljšava ishode relevantne za pacijenta ubrzo nakon akutnog koronarnog sindroma. Rezultati ove meta-analize nisu pokazali statistički značajno smanjenje krajnjih događaja (smrt, infarkt miokarda ili moždani udar) za pacijente rano liječene statinima, nakon mjesec dana, četiri mjeseca i 12 mjeseci nakon akutnog koronarnog sindroma. Postojao je neznatan trend prema smanjenju rizika i taj se trend s vremenom povećavao. Postojali su neznačajni trendovi prema smanjenju rizika za sekundarne ishode ukupne smrti, ukupnog infarkta miokarda, ukupnog moždanog udara, kardiovaskularne smrti i akutnog zatajenja srca nakon mjesec dana, četiri mjeseca i 12 mjeseci nakon akutnog koronarnog sindroma. Jedino značajno smanjenje relativnog rizika bilo je kod nestabilne angine nakon četiri mjeseca (procijenjeno smanjenje relativnog rizika od 24%) i revaskularizacijskih postupaka nakon 12 mjeseci (procijenjeno smanjenje relativnog rizika od 30%) nakon akutnog koronarnog sindroma. Bilo je malo dostupnih podataka iz uključenih ispitivanja nakon 12 mjeseci. Međutim, ranjiva koronarna situacija nakon akutnog koronarnog sindroma obično se stabilizira tri do četiri mjeseca, a druge studije su već pokazale značajno smanjenje rizika za teške kliničke ishode kao što su infarkt miokarda, moždani udar ili smrt u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću (111,191,192,193). Njihovi rezultati nakon 12 mjeseci kompatibilni su s ovim nalazima. Što se tiče nuspojava, otkrili su da je rizik od povišenih razina jetrenih aminotransferaza (ALT više od tri puta gornje granice normale) značajno veći u skupinama koje su rano liječene statinima, nego u kontrolnim skupinama, ali ozbiljni događaji poput miopatije ili rhabdomiolize bili su rijetki (tri prijavljena slučaja rhabdomiolize u pacijenata koji su rano liječeni simvastatinom 80 mg (0,04%)) i devet osoba s miopatijom (povišene razine kreatinin kinaze više od 10 puta iznad gornje granice normale) u pacijenata liječenih statinima (0,13%); sedam od njih devet osoba uzimalo je simvastatin 80 mg. Sveukupno su ocijenili kvalitetu dokaza za sve ishode kao umjerenu zbog zabrinutosti oko rizika od pristranosti i nepreciznosti rezultata, osim za rhabdomiolizu za koju su pronađeni samo dokazi niske kvalitete zbog ozbiljnih zabrinutosti o nepreciznosti rezultata. Zašto bi učinci na nestabilnu anginu bili jači od utjecaja na infarkt miokarda? Moglo bi se tvrditi da statini mogu poboljšati funkciju koronarnog vaskularnog endotela, ali da to ne utječe izravno na aterotrombozu. Moglo bi se također pretpostaviti da zapravo postoje podudarni učinci na svim ovim krajnjim događajima (svi su trendovi u povoljnom smjeru sa statinima), ali da su veličina uzorka i trajanje promatranja u ovoj skupini ispitivanja neadekvatni za utvrđivanje učinka s dovoljno niskim tipom grešaka. Druga važna točka su metode biomarkera koje se koriste za utvrđivanje infarkta

miokarda u mnogim od ovih studija. U kasnim 1990-im ili čak ranim 2000-ima, mnoga su mjesta nastavila koristiti CK-MB ili čak ukupni CK kao biomarker za otkrivanje ozljede miokarda. Multicentrična ispitivanja općenito ne navode jedan biomarker za definiranje ozljede miokarda u krajnjim događajima. Stoga su mnogi krajnji događaji koji bi bili povezani s malim porastom troponina i koji bi danas bili kategorizirani kao akutni infarkt miokarda prema trenutnoj međunarodnoj definiciji infarkta miokarda (194), vjerojatno smatrani negativnim za biomarker i kategorizirani kao nestabilna angina korištenjem starijih i manje osjetljivih metoda biomarkera koje su prevladavale tijekom provođenja dotičnih ispitivanja. Stoga bi se moglo razumno očekivati da bi suvremeni dijagnostički kriteriji i metode primijenjeni na događaje u ovim ispitivanjima, moglo biti više događaja kategoriziranih kao akutni infarkt miokarda (a manje kao nestabilna angina), što bi imalo veću moć otkrivanja ranog učinka liječenja statinima kod akutnog infarkta miokarda.

Provedena je opsežna pretragu literature te se surađivalo sa istraživačima primarnih ispitivanja, kako bi se pronašla sva relevantna ispitivanja koja ispunjavaju uvjete. Ova bi suradnja sa stručnjacima na tom području trebala svesti na najmanju moguću mjeru potencijalnu pristranost objavljivanja. Osim toga, formalno testiranje pokazalo je malo dokaza za takvu pristranost. Prilikom pretraživanja registra ispitivanja nisu pronađeni dokazi o prihvatljivim ispitivanjima u tijeku, što znači da ispitivanja prikupljena u ovom pregledu mogu činiti sveukupnost dostupnih dokaza o toj temi. Nisu bili u mogućnosti uključiti jedno malo ispitivanje sa 151 randomiziranom osobom jer izvorni istraživači nisu uspjeli razjasniti ishod događaja (158). Dva druga ispitivanja koja su uključivala 3468 pacijenata pratila su samo jedan mjesec (102) i 1,5 mjeseci (73). Kao posljedica toga, snaga analize nakon četiri mjeseca bila je ugrožena. Lako je moguće da je rana primjena statina u akutnom koronarnom sindromu povezana s blagotvornim utjecajem na teške kliničke ishode kao što su ukupna smrtnost, infarkt miokarda i moždani udar u kratkom roku; Sažete procjene za sve ishode učinaka pokazuju trend smanjenja rizika s ranom terapijom statinima, ali ova meta-analiza možda neće moći otkriti značajno smanjenje rizika za teške ishode. Međutim, analize osjetljivosti ukazale su na još manje učinke liječenja kada se analiza ograničila na ispitivanja prikladne metodološke kvalitete ili kada su se dodatno uključili sekundarni podatci o krajnjim točkama iz velikog, prerano okončanog ispitivanja s cerivastatinom u 3605 pacijenata (PRINCESS 2004). Kako bi se isključili učinci smanjenja rizika od 10% ili manje na kombiniranu primarnu krajnju točku (smrt, infarkt miokarda i moždani udar), više od 34 000 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom bi trebalo biti randomizirano (195). Kao što se očekivalo, statini su učinkovitije



snizili razinu kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL) od placeba ili uobičajene njege, a bilo je i veće smanjenje LDL kolesterola u ispitivanjima s višim dozama statina. Međutim, dostupni podaci onemogućili su adekvatno istraživanje povezanosti između kliničkih ishoda i potentnosti različitih vrsta i doza statina na snižavanje lipida. Ostaje otvoreno pitanje da li snažni statini u najvećim dozama postižu klinički učinak koji statini nižeg intenziteta djelovanja nemaju, s obzirom da se samo uspoređivala klinička korist statina u ranom razdoblju nakon akutnog koronarnog sindroma atorvastatina 80 mg s placebom (84) ili pravastatinom 40 mg (82). Mogućnost da je terapija statinima visokog, ali ne umjerenog intenziteta korisna u ranom razdoblju nakon akutnog koronarnog sindroma, potkrijepljena je podacima iz meta-analize pet randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale liječenje statinima visokog intenziteta i umjerenog intenziteta u 39 612 bolesnika s koronarnom bolešću (174). Dva od pet ispitivanja ( A-do-Z (109) i PROVE-IT (82) ) uključivala su samo pacijente s akutnim koronarnim sindromom; dva druga uključena ispitivanja ( SEARCH (196) i IDEAL (158) ) uključivala su neke pacijente s nedavnim akutnim koronarnim sindromom. Omjer rizika (RR) za velike vaskularne događaje među onima koji su liječeni režimom visokog intenziteta bio je 0,85 (95% interval pouzdanosti (CI) 0,82 do 0,89). Djelomično je ovo otkriće dovelo do nedavne preporuke u AHA/ACC smjernicama za liječenje kolesterola u krvi za smanjenje aterosklerotskog kardiovaskularnog rizika u odraslih iz 2013. da se većina pacijenata s utvrđenom koronarnom bolešću srca treba liječiti intenzivnim statinskim režimom (197). Konačno, ovaj sustavni pregled ne može se pozabaviti dobrobitima uporabe ranih statina u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti ranoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), budući da je samo manjina pacijenata u uključenim ispitivanjima bila podvrgnuta perkutanoj koronarnoj intervenciji.

Nalazi ove studije (86) u suprotnosti su s rezultatima objavljenih opservacijskih studija na tu temu koji ukazuju na niži rizik od smrtnosti s ranom terapijom statinima unutar mjesec dana nakon akutnog koronarnog sindroma (omjer vjerojatnosti je čak 0,4) (80,81,198,199). Rezultati ovih opservacijskih studija, međutim, mogu biti skloni pristranosti zbog odabira liječenja preživjelih (200), konkurentnih medicinskih problema (201) ili razlika u nepoznatim zbunjujućim skupinama između usporednih skupina (202). Druga velika opservacijska studija koja nije pronašla nikakvu korist od ranog uvođenja statina u analizi sklonosti i kovarijaciji prilagođenoj analizi mogla bi bolje uhvatiti potencijalno važne zbunjujuće faktore (79). Cochrane meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja (86) pokazuje da opservacijske studije s nedovoljnom kontrolom zbunjujućih faktora uvelike precjenjuju veličinu učinka od rane terapije statinima u akutnom koronarnom sindromu. Na prvi pogled, njihovi bi se nalazi

mogli činiti u suprotnosti s rezultatima ispitivanja Pravastatin ili Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) koje je randomiziralo pacijente s akutnim koronarnim sindromom na atorvastatin 80 mg/dan ili pravastatin 40 mg/dan (203). U stvari, međutim, nema očitog neslaganja. U PROVE-IT-u, čini se da Kaplan-Meierove krivulje za primarne kompozitne krajnje događaje odstupaju već nakon 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma u korist pacijenata liječenih atorvastatinom, ali razlika nije dosegla statističku značajnost tek šest mjeseci. Važno je napomenuti da primarni kompozitni krajnji događaji PROVE-IT-a nisu uključivali samo smrt, infarkt miokarda i moždani udar, već i rekurentnu nestabilnu anginu koja je zahtijevala ponovnu hospitalizaciju i revaskularizaciju.

Ako se uzme u obzir ograničeniji sastav smrti, infarkta miokarda i moždanog udara, nije bilo značajne razlike između dva kraka liječenja lijekom PROVE-IT-a. Nestabilna angina i revaskularizacija bili su najčešći događaji u PROVE-IT-u i čini se da su potaknuli primarni kompozitni ishod. Slično, Cochrane meta-analiza (86) pokazuje da statini smanjuju rizik od nestabilne angine nakon akutnog koronarnog sindroma nakon četiri mjeseca. Iako krajnji događaji kao što je nestabilna angina ovise barem djelomično o prosudbi ili djelovanju kliničara, te stoga mogu biti manje pouzdane (204), njihov nalaz smanjenja rizika za nestabilnu anginu od 19% (95% CI 1% do 34% ) nakon četiri mjeseca u ispitivanjima sa slijepom procjenom ishoda podupire valjanost ovog rezultata.

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja, koja su uključena u ovo istraživanje, a objavljena su nakon Cochrane sustavnog pregleda, detaljno su proučena. U SECURE-PCI studiji (175) glavni rezultati govore da među pacijentima s akutnim koronarnim sindromom i planiranim invazivnim liječenjem perkutanom koronarnom intervencijom, periproceduralne udarne doze atorvastatina nisu smanjile stopu velikih štetnih kardiovaskularnih događaja nakon 30 dana. Ovi nalazi ne podržavaju rutinsku upotrebu udarnih doza atorvastatina među neodabranim pacijentima s akutnim koronarnim sindromom i namjeravanim invazivnim liječenjem. Takvi rezultati podupiru rezultate Cochrane sustavnog pregleda. Druga uključena studija, objavljena od strane Tentzerisa i suradnika (176) dala je oprečne rezultate. Naime, ona navodi da unutar 3 mjeseca praćenja ispitanika, visoke doze statina su u mogućnosti smanjiti kratkotrajnu smrtnost od svih uzroka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom liječenim perkutanom koronarnom intervencijom . Ova korist posebno je vidljiva u bolesnika s dijabetesom, bubrežnom disfunkcijom i STEMI-jem pri prezentaciji. Niti jedna od 2 uključene

studije nije pokazala povećanu vjerojatnost od razvoja rabdomiolize ili jetrenog zatajenja u ispitanika liječenih statinima u odnosu na one u kontrolnoj skupini.

Procjena kvalitete sustavnog ispitavanja po R-AMSTARU napravljena je samo za Cochrane sustavni pregled (86), budući tijekom pretrage baza literature, nije pronađen niti jedan dodatni sustavni pregled koji zadovoljava kriterije za uključivanje. Cochrane sustavni pregled ocijenjen je sa 37 od moguća 44 boda po R-AMSTARU, što ukazuje na visoku kvalitetu Cochrane sustavnog pregleda.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Čini se da učinak statina na profil lipida u roku od nekoliko dana te trenutna inhibicija proliferacije glatkih mišićnih stanica i stimulacija re-endotelizacije statinima, dokazana in vitro studijama, utječu na smanjenje nestabilne angine pektoris nakon četiri mjeseca od akutnog koronarnog sindroma, ali ne u istoj mjeri na smanjenje smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara.
2. U većini značajnih ispitivanja statina u bolesnika s kroničnom koronarnom bolešću srca korist liječenja nije bila evidentna sve do jedne do dvije godine nakon randomizacije.
3. Cochrane sustavni pregled potvrđuje da se rano liječenje statinima u akutnom koronarnom sindromu općenito može smatrati sigurnim i da se u tom kontekstu mogu uzeti u obzir najveće odobrene doze snažnih statina.
4. Liječnici i pacijenti trebaju obratiti veliku pozornost na nuspojave povezane s mišićima, osobito kada primjenjuju maksimalne dostupne doze - posebice simvastatina od 80 mg ili kada su prisutni klinički čimbenici rizika za statinsku mioopatiju (npr. starija dob, niska tjelesna masa, poremećena funkcija bubrega).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.
2. Zegre-Hemsey JK, Asafu-Adjei J, Fernandez A, Brice J. Characteristics of Prehospital Electrocardiogram Use in North Carolina Using a Novel Linkage of Emergency Medical Services and Emergency Department Data. *Prehosp Emerg Care*. 2019;23(6):772-9.
3. Voudris KV, Kavinsky CJ. Advances in Management of Stable Coronary Artery Disease: the Role of Revascularization? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(3):15.
4. Pop C, Matei C, Petris A. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome: Review of Major Therapeutic Advances. *Am J Ther*. 2019;26(2):e184-e97.
5. Luciano LSC, Silva RLD, Londero Filho OM, Waldrich L, Panata L, Trombetta AP, et al. Analysis of the Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography in Two Cardiology Services of Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):526-31.
6. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988;77(6):1213-20.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326(5):310-8.
8. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
9. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Hutter R, Fayad ZA. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:181-95; discussion 95-8.
10. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(4):383-9.
11. Thompson DR, Webster RA, Meddis R. In-hospital counselling for first-time myocardial infarction patients and spouses: effects on satisfaction. *J Adv Nurs*. 1990;15(9):1064-9.
12. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.
13. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90(2):775-8.

14. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.
15. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69(5):377-81.
16. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*. 1999;99(19):2503-9.
17. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation*. 2001;104(16):1899-904.
18. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101(6):598-603.
19. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, Papatheodorou A, Herrmann J, Baumgart D, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1864-70.
20. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1594-9.
21. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8.
22. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7(4):234-40.
23. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94(12):3090-7.
24. Fosang AJ, Smith PJ. Human genetics. To clot or not. *Nature*. 2001;413(6855):475-6.



25. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, i sur. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106(7):804-8.
26. Conti CR, Brawley RK, Griffith LS, Pitt B, Humphries JO, Gott VL, i sur. Unstable angina pectoris: morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol*. 1973;32(6):745-50.
27. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, i sur. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326(5):287-91.
28. Sullivan E, Kearney M, Isner JM, Topol EJ, Losorda DW. Pathology of Unstable Angina: Analysis of Biopsies Obtained by Directional Coronary Atherectomy. *J Thromb Thrombolysis*. 1994;1(1):63-71.
29. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, i sur. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025232.
30. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical Utility of CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy in Patients With an Acute Coronary Syndrome or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):647-52.
31. Gilutz H, Shindel S, Shoham-Vardi I. Adherence to NSTEMI Guidelines in the Emergency Department: Regression to Reality. *Crit Pathw Cardiol*. 2019;18(1):40-6.
32. Chen WWC, Law KK, Li SK, Chan WCK, Cheong A, Fong PC, i sur. Extended dual antiplatelet therapy for Asian patients with acute coronary syndrome: expert recommendations. *Intern Med J*. 2019;49 Suppl 1:5-8.
33. Campanile A, Castellani C, Santucci A, Annunziata R, Tutarini C, Reccia MR, i sur. Predictors of in-hospital and long-term mortality in unselected patients admitted to a modern coronary care unit. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(5):327-34.
34. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, i sur. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD004816.
35. Huang WC, Lin TW, Chiou KR, Cheng CC, Kuo FY, Chiang CH, i sur. The Effect of Intensified Low Density Lipoprotein Cholesterol Reduction on Recurrent Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29(5):404-12.

36. Odden MC, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Statins for Primary Prevention in Adults Aged 75 Years or Older. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):482.
37. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97(12):1129-35.
38. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, Takagi A, Ishizuka N, Hagiwara N, i sur. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(4):395-9.
39. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, i sur. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2711-9.
40. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(9):1000-6.
41. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139-47.
42. Masamura K, Oida K, Kanehara H, Suzuki J, Horie S, Ishii H, i sur. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):512-7.
43. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Luscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation.* 2002;105(15):1756-9.
44. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Rippin G, Hafner G, i sur. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol.* 2002;82(1):25-31.
45. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):556-62.
46. Bruni F, Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, i sur. Different effect induced by treatment with several statins on monocyte tissue factor expression in hypercholesterolemic subjects. *Clin Exp Med.* 2003;3(1):45-53.

47. Porreca E, Di Febbo C, Amore C, Di Castelnuovo A, Baccante G, Donati MB, i sur. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):789-93.
48. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation.* 2001;103(18):2248-53.
49. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, i sur. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001;7(6):687-92.
50. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1452-8.
51. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):769-75.
52. Blanco-Colio LM, Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, Lorz C, Diaz C, Hernandez G, i sur. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation.* 2003;108(12):1506-13.
53. Hakamada-Taguchi R, Uehara Y, Kuribayashi K, Numabe A, Saito K, Negoro H, i sur. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ Res.* 2003;93(10):948-56.
54. Shimada K, Miyauchi K, Daida H. Early intervention with atorvastatin modulates TH1/TH2 imbalance in patients with acute coronary syndrome: from bedside to bench. *Circulation.* 2004;109(18):e213-4; author reply e-4.
55. Neurauter G, Wirleitner B, Laich A, Schennach H, Weiss G, Fuchs D. Atorvastatin suppresses interferon-gamma -induced neopterin formation and tryptophan degradation in human peripheral blood mononuclear cells and in monocytic cell lines. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(2):264-7.
56. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, Schernthaner GH, Maca T, Kress HG, i sur. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):397-403.
57. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Muller MR, Husslein P, i sur. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte

chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(7):1194-9.

58. Pedro-Botet J, Rubies-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet.* 2017;389(10088):2445-6.

59. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology.* 2014;60(2):679-86.

60. Bang CN, Okin PM. Statin treatment, new-onset diabetes, and other adverse effects: a systematic review. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(3):461.

61. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* 2015;58(5):1109-17.

62. Castro MR, Simon G, Cha SS, Yawn BP, Melton LJ, 3rd, Caraballo PJ. Statin Use, Diabetes Incidence and Overall Mortality in Normoglycemic and Impaired Fasting Glucose Patients. *J Gen Intern Med.* 2016;31(5):502-8.

63. Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(6):558-62.

64. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2006-16.

65. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology.* 2002;58(9):1333-7.

66. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1926-32.

67. Jhuo SJ, Tsai WC, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH. Statin Dose and the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Longitudinal Study in Taiwan. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(1):23-30.

68. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008;117(4):e25-146.

69. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care.* 1997;20(4):469-71.

70. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.

71. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
72. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A12-9.
73. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation.* 1999;99(25):3227-33.
74. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 1998;279(20):1643-50.
75. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98(9):839-44.
76. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(10):917-38.
77. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1524-34.
78. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2001;88(11):1298-300.
79. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, i sur. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;287(23):3087-95.
80. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, i sur. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):857-66.
81. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001;285(4):430-6.
82. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.

83. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, i sur. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1293-8.
84. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, i sur. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.
85. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, i sur. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(24):3215-22.
86. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, i sur. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):CD006870.
87. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, i sur. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The open dentistry journal.* 2010;4:84-91.
88. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;346(7):539-40.
89. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, i sur. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ.* 2005;330(7491):594-6.
90. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, i sur. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(17):2046-56.
91. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6964):1286-91.
92. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
93. Rosenberg WM, Deeks J, Lusher A, Snowball R, Dooley G, Sackett D. Improving searching skills and evidence retrieval. *J R Coll Physicians Lond.* 1998;32(6):557-63.
94. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ.* 2001;323(7304):101-5.
95. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.

96. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
97. Lablanche JM, Commeau P. [BRIDGE registry (safety and efficacy registry Bx Cyper stent in the Revascularization of patients with siGnificative risk of rEstenosis): protocol description and preliminary results]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53 Suppl 1:29s-31s.
98. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiol*. 1997;52(2):107-16.
99. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, i sur. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1165-71.
100. Shal'nev VI. [The effects of early application of simvastatin on C-reactive protein level, blood lipids, and the clinical course of acute coronary syndrome]. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(11):46-50.
101. Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, Fukunami M, i sur. Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J*. 2008;72(1):17-22.
102. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148(1):e2.
103. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J*. 2003;24(22):1999-2005.
104. Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2001;55(5):300-4.
105. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, i sur. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8.
106. Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, i sur. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J*. 2005;149(3):451-7.

107. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Vejvoda J, Mates M, Blasko P, i sur. Fluvastatin in the therapy of acute coronary syndrome: Rationale and design of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (The FACS Trial)[ISRCTN81331696]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005;6(1):4.
108. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, i sur. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol.* 2008;101(4):490-6.
109. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, i sur. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16.
110. Ren HZ, Ma LL, Wang LX. Effect of simvastatin on plasma interleukin-6 in patients with unstable angina. *Clin Invest Med.* 2009;32(4):E280-4.
111. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;117(8):596-606.
112. Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, Payzin S, Kultursay H. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2003;90(1):63-72.
113. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, i sur. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials.* 2010;11:61.
114. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, i sur. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23(24):1931-7.
115. Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, Ammirati F, Montefoschi N, Varveri A, i sur. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90(8):872-4.
116. Matsuo Y, Kubo T, Okumoto Y, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, i sur. Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels are associated with the presence of thin-cap fibroatheromas determined by optical coherence tomography in coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):43-50.
117. Barderas MG, Tunon J, Darde VM, De la Cuesta F, Jimenez-Nacher JJ, Tarin N, i sur. Atorvastatin modifies the protein profile of circulating human monocytes after an acute coronary syndrome. *Proteomics.* 2009;9(7):1982-93.



118. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. [Summary of the clinical studies reported in the scientific session of the American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, USA, 13-16 November 2005)]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):143-53..
119. Chang LT, Sun CK, Chiang CH, Wu CJ, Chua S, Yip HK. Impact of simvastatin and losartan on antiinflammatory effect: in vitro study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49(1):20-6.
120. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S, Signorini S, Lewis CM, D'Orazio A, i sur. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1977-83.
121. Chyrchel M, Dudek D, Rzeszutko L, Dziewierz A, Chyrchel B, Rakowski T, i sur. Effects of short-term anti-inflammatory therapy on endothelial function in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12(1):2-9.
122. Colivicchi F, Tubaro M, Mocini D, Genovesi Ebert A, Strano S, Melina G, i sur. Full-dose atorvastatin versus conventional medical therapy after non-ST-elevation acute myocardial infarction in patients with advanced non-revascularisable coronary artery disease. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1277-84.
123. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):56-60.
124. Correia LC, Sposito AC, Passos LC, Lima JC, Braga JC, Rocha MS, i sur. Short-term effect of atorvastatin (80 mg) on plasma lipids of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(2):162-4.
125. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, i sur. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1095-104.
126. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, i sur. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):497-502.
127. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. The influence of simvastatin at high dose and diltiazem on myocardium in rabbits, the biochemical study. *Acta Pol Pharm*. 2006;63(5):386-90.
128. Ge J, Kim YJ, Jang YS, Zhu J, Marschner IC, Lam W. Design and rationale of a study in Asia of atorvastatin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Cardiol*. 2010;55(3):303-8.

129. Guazzi M, Tumminello G, Reina G, Vicenzi M, Guazzi MD. Atorvastatin therapy improves exercise oxygen uptake kinetics in post-myocardial infarction patients. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):454-62.
130. Gomez-Doblas JJ, Jimenez-Navarro MF, Garcia-Pinilla JM, Rodriguez-Bailon I, Robledo J, Cabrera F, i sur. [Effect of statin treatment begun early after acute myocardial infarction on endothelial function in patients with normal levels of cholesterol. VAATOPE Study (Value of ATOrvastatin in Postinfarction Endothelium)]. *Med Clin (Barc).* 2006;126(9):325-8.
131. Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, Ortego M, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tarin-Vicente N, i sur. Effect of intensive atorvastatin therapy on prostaglandin E2 levels and metalloproteinase-9 activity in the plasma of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(1):12-8.
132. Hall AS, Jackson BM, Farrin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, i sur. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events--Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(6):712-21.
133. He XZ, Zhou SH, Wan XH, Wang HY, Zhong QH, Xue JF. The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or nonsustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2011;34(1):59-63.
134. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, i sur. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):293-302.
135. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, i sur. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome--serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J.* 2010;74(6):1165-74.
136. Kanadasi M, Cayli M, Demirtas M, Inal T, Demir M, Koc M, i sur. The effect of early statin treatment on inflammation and cardiac events in acute coronary syndrome patients with low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels.* 2006;21(5):291-7.

137. Kashima Y, Izawa A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Tomita T, i sur. Rationale and design of assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction (the ALPS-AMI) study. *J Cardiol.* 2009;54(1):76-9.
138. Kuznetsova MA, Vaulin NA, Masenko VP, Gratsianskii NA. [Non-ST-elevation acute coronary syndrome. Comparison of effects of atorvastatin and rosuvastatin on blood levels of lipids and markers of inflammation]. *Kardiologiya.* 2010;50(2):21-5.
139. Lablanche JM, Danchin N, Farnier M, Tedgui A, Vicaute E, Alonso J, i sur. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101(6):399-406.
140. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis.* 2005;178(2):387-97.
141. Lemos PA, de Feyter PJ, Serruys PW, Saia F, Arampatzis CA, Disco C, i sur. Fluvastatin reduces the 4-year cardiac risk in patients with multivessel disease. *Int J Cardiol.* 2005;98(3):479-86.
142. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, Perfetti M, Zaccone V, Brugaletta S, i sur. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):457-62.
143. Li JJ, Fang CH. Effects of 4 weeks of atorvastatin administration on the antiinflammatory cytokine interleukin-10 in patients with unstable angina. *Clin Chem.* 2005;51(9):1735-8.
144. Li JJ, Li YS, Fang CH, Hui RT, Yang YJ, Cheng JL, i sur. Effects of simvastatin within two weeks on anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in patients with unstable angina. *Heart.* 2006;92(4):529-30.
145. Lim SY, Bae EH, Choi JS, Kim CS, Park JW, Ma SK, i sur. Effect on short- and long-term major adverse cardiac events of statin treatment in patients with acute myocardial infarction and renal dysfunction. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1425-30.
146. Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27(24):2945-55.
147. Link A, Selejan S, Hewera L, Walter F, Nickenig G, Bohm M. Rosuvastatin induces apoptosis in CD4(+)CD28 (null) T cells in patients with acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(2):147-58.

148. Liu P, Jiang J, Li J, Hong T, Zhang Y, Yu R, i sur. Intensive statin therapy for Chinese patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention (ISCAP study): rationale and design. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79(6):967-71.
149. Miyauchi K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, i sur. Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS): rationale and design. *Circ J.* 2006;70(12):1624-8.
150. Monteiro AJ, Canale LS, Barbosa R, Meier M. Cardiac tamponade caused by central venous catheter in two newborns. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(3):422-4.
151. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kobayashi T, Fujioka D, i sur. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(4):365-71.
152. Nakaya R, Uzui H, Shimizu H, Nakano A, Mitsuke Y, Yamazaki T, i sur. Pravastatin suppresses the increase in matrix metalloproteinase-2 levels after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005;105(1):67-73.
153. Ordulu E, Erdogan O. Early effects of low versus high dose atorvastatin treatment on coagulation and inflammation parameters in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2008;128(2):282-4.
154. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Horak D, Vejvoda J, Trefanec J, i sur. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2003;246(1-2):45-50.
155. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, i sur. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1272-8.
156. Zhao Z, Wu XS, Han ZH, Lu Q, Hu R, Ma CS. [Clinical study of pravastatin with different dosage in early admission period in patients with unstable angina]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2005;33(1):54-7.
157. Pedersen TR, Jahnsen KE, Vatn S, Semb AG, Kontny F, Zalmai A, i sur. Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: the lipid intervention strategies for coronary patients study. *Clin Ther.* 2000;22(8):949-60.
158. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, i sur. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-45.

159. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1440-5.
160. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol.* 2012;109(9):1239-46.
161. Post S, Post MC, van den Branden BJ, Eefting FD, Goumans MJ, Stella PR, i sur. Early statin treatment prior to primary PCI for acute myocardial infarction: REPERATOR, a randomized placebo-controlled pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(5):756-65.
162. Sakata S, Komatsu Y, Yamamori T. Local design principles of mammalian cortical networks. *Neurosci Res.* 2005;51(3):309-15.
163. Shah HD, Parikh KH, Chag MC, Shah UG, Baxi HA, Chandarana AH, i sur. Beneficial effects of the addition of fenofibrate to statin therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary interventions. *Exp Clin Cardiol.* 2007;12(2):91-6.
164. Stefanadi E, Tousoulis D, Antoniadis C, Katsi V, Bosinakou E, Vavuranakis E, i sur. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation. *Int J Cardiol.* 2009;133(2):266-8.
165. Suh SY, Rha SW, Ahn TH, Shin EK, Choi CU, Oh DJ, i sur. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1530-5.
166. Teshima Y, Yufu K, Akioka H, Iwao T, Anan F, Nakagawa M, i sur. Early atorvastatin therapy improves cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2009;53(1):58-64.
167. Tousoulis D, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Antoniadis C, Katsi V, Stefanadis C. Effects of early administration of atorvastatin treatment on thrombotic process in normocholesterolemic patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 2006;106(3):333-7.
168. Tousoulis D, Antoniadis C, Katsi V, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Tsioufis C, i sur. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level. *Int J Cardiol.* 2006;109(1):48-52.
169. Bauer T, Bohm M, Zahn R, Junger C, Koeth O, Gitt A, i sur. Effect of chronic statin pretreatment on hospital outcome in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53(2):132-6.

170. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, i sur. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;137(3):246-51.
171. Zhang X, Wang H, Liu S, Gong P, Lin J, Lu J, i sur. Intensive-dose atorvastatin regimen halts progression of atherosclerotic plaques in new-onset unstable angina with borderline vulnerable plaque lesions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(2):119-25.
172. Zhao Z, Geng J, Ge ZM, Wang W, Zhang Y, Kang WQ. Efficacy and safety of atorvastatin during early hospitalization in elderly patients with unstable angina. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(5-6):554-8.
173. Zheng XY, Liu L, Zhao SP. [Effects of atorvastatin, alone and in combination with probucol on endothelial function in patients with acute coronary syndrome]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2009;37(10):900-3.
174. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, i sur. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
175. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, i sur. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(13):1331-40.
176. Tentzeris I, Rohla M, Jarai R, Farhan S, Freynhofer MK, Unger G, i sur. Influence of high-dose highly efficient statins on short-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1099-104.
177. Yu BL, Zhao SP, Peng DQ, Huo Y, Hu L. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in the CHILLAS trial. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4340-2.
178. Fang M, Qian Q, Zhao Z, Zhu L, Su J, Li X. High-Sensitivity C-Reactive Protein Combined with Low-Density Lipoprotein Cholesterol as the Targets of Statin Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J.* 2018;59(2):300-6.
179. Jang Y, Zhu J, Ge J, Kim YJ, Ji C, Lam W. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study. *J Cardiol.* 2014;63(5):335-43.
180. Jiang F, Yang J, Zhang L, Li R, Zhuo L, Sun L, i sur. Rosuvastatin reduces ischemia-reperfusion injury in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2014;37(9):530-5.

181. Liang D, Zhang Q, Yang H, Zhang R, Yan W, Gao H, i sur. Anti-oxidative stress effect of loading-dose rosuvastatin prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a prospective randomized controlled clinical trial. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):773-81.
182. Liu Z, Joerg H, Hao H, Xu J, Hu S, Li B, i sur. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother.* 2016;50(9):725-33.
183. Lopes RD, de Barros ESPGM, de Andrade Jesuino I, Santucci EV, Barbosa LM, Damiani LP, i sur. Timing of Loading Dose of Atorvastatin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes: Insights From the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1113-8.
184. Priti K, Agrawal A, Ranwa BL. High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis. *Indian Heart J.* 2017;69(4):453-7.
185. Shehata M, Fayez G, Nassar A. Intensive Statin Therapy in NSTEMI-ACS Patients Undergoing PCI: Clinical and Biochemical Effects. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(6):528-36.
186. Shehata M, Samir A, Dardiri M. Prognostic impact of intensive statin therapy on N-terminal pro-BNP level in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction patients. *J Interv Cardiol.* 2017;30(6):514-21.
187. Suwa S, Ogita M, Miyauchi K, Sonoda T, Konishi H, Tsuboi S, i sur. Impact of Lipoprotein (a) on Long-Term Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Statin After a First Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(11):1125-31.
188. Wang Z, Dai H, Xing M, Yu Z, Lin X, Wang S, i sur. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(4):327-33.
189. Xie W, Li P, Wang Z, Chen J, Lin Z, Liang X, i sur. Rosuvastatin may reduce the incidence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes receiving percutaneous coronary intervention by suppressing miR-155/SHIP-1 signaling pathway. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(6):276-82.
190. Xie G, Sun Y, Myint PK, Patel A, Yang X, Li M, i sur. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):155.

191. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
192. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-57.
193. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):725-30.
194. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
195. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials*. 2000;21(3):167-89.
196. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, i sur. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-69.
197. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, i sur. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
198. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, i sur. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357(9262):1063-8.
199. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, i sur. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):611-6.
200. Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):999-1005.
201. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1516-20.
202. Laupacis A, Mamdani M. Observational studies of treatment effectiveness: some cautions. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):923-4.



203. Ray KK, Cannon CP. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes: clinical benefits and vascular biology. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(6):637-43.
204. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA.* 2003;289(19):2554-9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pronalazak najboljih dostupnih dokaza o sigurnosti i djelotvornosti primjene statina u liječenju akutnog koronarnog sindroma.

**Materijali i metode:** Na stranici CENTRAL (Cochrane knjižnica) pronađen je sustavni pregled „*Statins for acute coronary syndrome (Review)*“ koji je okosnica ovog istraživanja. Sljedeći korak bilo je pretraživanje u bazama CENTRAL, DARE i MEDLINE (PubMed) za pronalazak ostalih sustavnih pregleda i RCT-ova na tu istu temu, objavljenih nakon navedenog Cochrane sustavnog pregleda. Služeći se kriterijima uključivanja, donesena je odluka o njihovom uključivanju u ovaj rad. Završni korak bilo je ocjenjivanje Cochrane sustavnog pregleda služeći se R-AMSTAR ljestvicom.

**Rezultati:** Osamnaest studija, koje su ukupno uključivale 14 303 ispitanika, bavilo se uspoređivanjem ranog liječenja statinima s placebom ili bez liječenja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Na temelju dokaza umjerene kvalitete, rana terapija statinima nije smanjila kombinirani primarni ishod smrti, nefatalni infarkta miokarda i moždani udar nakon jednog ili četiri mjeseca praćenja u usporedbi s placebom ili bez liječenja. U odnosu na krajnje točke, koje su uključivale ukupnu smrt, kardiovaskularnu smrt, ukupni infarkt miokarda, ukupni moždani udar, akutno zatajenje srca i postupke revaskularizacije nakon jednog ili četiri mjeseca, nije bilo dokazano statistički značajno smanjenje rizika kod korištenja statina. Unatoč tome, bili su vidljivi povoljni trendovi povezani s korištenjem statina u svakoj od ovih krajnjih točaka. Incidencija nestabilne angine značajno je smanjena četiri mjeseca nakon akutnog koronarnog sindroma, što sugeriraju dokazi umjerene kvalitete. U ispitanika liječenih statinima bilo je devet osoba s miopatijom (povišene razine kreatinin kinaze više od 10 puta iznad gornje granice normale) (0,13%) u usporedbi s jednom (0,015%) u kontrolnim skupinama. Slučajevi s ozbiljnom mišićnom toksičnošću, u većini slučajeva, bili su ograničeni na bolesnike koji su bili liječeni simvastatinom u dozi od 80 mg.

Pronađena su ukupno 2 randomizirana kontrolna ispitivanja koja su uključena u ovo istraživanje. Jedna studija nije pokazala značajno smanjenje velikih štetnih kardiovaskularnih događaja nakon 30 dana, dok je druga studija pokazala značajno smanjenje u ukupnoj smrtnosti u pacijenata koji su nakon perkutane koronarne intervencije zbog akutnog koronarnog sindroma primali visoku dozu statina u odnosu na kontrolnu skupinu. Niti jedna od uključenih studija nije pokazala povećanu vjerojatnost od razvoja rhabdomiolize ili jetrenog zatajenja u ispitanika liječenih statinima u odnosu na one u kontrolnoj skupini.

Cochrane sustavni pregled ocijenjen je sa 37 od moguća 44 boda po R-AMSTARU, što ukazuje na visoku kvalitetu Cochrane sustavnog pregleda.

**Zaključak:** Služeći se rezultatima pronađenih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih studija može se zaključiti da statini utječu na smanjenje pojavnosti nestabilne angine pectoris nakon četiri mjeseca od akutnog koronarnog sindroma, ali ne u istoj mjeri na smanjenje ukupne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Finding evidence of efficacy and safety of statin use in patients with acute coronary syndrome: systematic review approach

**Research objective:** Finding the best available evidence on the safety and effectiveness of statin use in the treatment of acute coronary syndrome.

**Materials and methods:** A systematic review "Statins for acute coronary syndrome (Review)" was found on the CENTRAL page (Cochrane library), which is the backbone of this research. The next step was to search the databases CENTRAL, DARE and MEDLINE (PubMed) to find other systematic reviews and RCTs on the same topic, published after the mentioned Cochrane systematic review. Using the inclusion criteria, a decision was made to include them in this paper. The final step was the evaluation of the Cochrane systematic review, which was done with the use of the R-AMSTAR scale.

**Results:** Eighteen researches, which included a total of 14 303 subjects, did a comparison of early statin treatment with placebo or no treatment in patients with acute coronary syndrome. The combined primary outcome including death, non-fatal myocardial infarction and stroke at one- or four- month follow up was not reduced by early statin therapy, which was based on moderate-quality evidence. In relation to the endpoints, which included total death, cardiovascular death, total myocardial infarction, total stroke, acute heart failure, and revascularization procedures at one or four months, no statistically significant risk reduction was demonstrated with statin use. Nevertheless, favorable trends associated with statin use were seen in each of these endpoints. The incidence of unstable angina was significantly reduced four months after acute coronary syndrome, suggested by moderate-quality evidence. Nine patients who were treated with statins were reported to have myopathy (0.13%) compared with only one patient (0.015%) in the control groups. Cases of severe myopathy were, in most cases, restricted to patients who were given simvastatin 80 mg.

A total of 2 randomized control trials were found that were included in this study. One study showed no significant reduction in major adverse cardiovascular events after 30 days, while another study showed a significant reduction in total mortality in patients who received high-dose statins after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome compared to the control group. None of the included studies showed an increased likelihood of developing rhabdomyolysis or liver failure in subjects treated with statins compared to those in the control group.

The Cochrane systematic review was rated 37 out of a possible 44 points by R-AMSTAR, which indicates the high quality of the Cochrane systematic review.

**Conclusion:** Using the results of systematic reviews and randomized controlled trials, it can be concluded that statins affect the reduction of the incidence of unstable angina pectoris after four months of acute coronary syndrome, but not to the same degree on the reduction of total death, myocardial infarction or stroke.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Vid Duplančić

Adresa: Prilaz braće Kaliterna 6, 21000 Split

Telefon: +38521490012

Elektronička pošta: vidonja19@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 2. kolovoza 1997. godine, Zagreb

## **ŠKOLOVANJE**

- 2004. - 2012. Osnovna škola Pojišan u Splitu
- 2012. - 2016. IV. Gimnazija „Marko Marulić“ u Splitu
- 2016. - 2022. Medicinski fakultet u Splitu

## **STRANI JEZICI**

- Engleski jezik - tečno
- Talijanski jezik - osnovno
- Norveški jezik - osnovno

