



### ► SADRŽAJ

#### Osvrt na bolničku smrtnost s aspekta kliničara i epidemiologa

( INGE HEIM, MIRJANA JEMBREK-GOSTOVIĆ ) U gradu Zagrebu je tijekom godine 2005. od kardiovaskularnih bolesti umrlo preko 4.000 osoba. Ti se podaci prikupljaju u Državnom zavodu za statistiku i mogu se pronaći u Ljetopisima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. [► str. 26](#)

#### COURAGE – novi pogled na liječenje stabilne koronarne bolesti

( VJERAN NIKOLIĆ HEITZLER, MATIAS TRBUŠIĆ, NIKOLA BULJ, ZDRAVKO BABIĆ, MARIN PAVLOV )

„Perkutana koronarna intervencija (PCI) ili optimalno farmakološko liječenje bolesnika sa kroničnom stabilnom koronarnom bolesti bitno se ne razlikuju u ishodu bolesti. [► str. 28](#)

#### Kontroverze o sigurnosti primjene DES (stentova koji otpuštaju lijek)

( VJERAN NIKOLIĆ HEITZLER, MATIAS TRBUŠIĆ, NIKOLA BULJ, ZDRAVKO BABIĆ, MARIN PAVLOV )

Na nedavno održanom 56. Kongresu ACC (American College of Cardiology) od 24. do 27. ožujka 2007. godine u New Orleansu nastavljena je žestoka debata o prednosti korištenja stentova koji otpuštaju lijekove (DES) u odnosu na obične metalne stentove (BMS). [► str. 29](#)

#### Novi dokazi o sigurnosti primjene statina i klopidogrela

( MARIO IVANUŠA ) Već je prošlo četvrt stoljeća od prvih dokaza o korisnosti primjene statina u liječenju pacijenata sa hiperkolesterolemijom. Tijekom godina, kako je rastao broj predstavnika skupine, narastao je i broj dokaza o korisnosti i sigurnosti primjene statina u sekundarnoj prevenciji bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti srca (KBS)... [► str. 30](#)

### ► IMPRESSUM

Glavni urednik: Mario Ivanuša  
Izdavač i nakladnik: Hrvatsko kardiološko društvo  
Adresa: Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb  
Telefon: 01/2388888  
Za izdavača: Davor Miličić  
Priprema za tisak: Data Centar d.o.o.  
Tisak: ZT Zagraf d.o.o.  
Naklada: 1100 primjeraka  
Učestalost izdavanja: mjesečnik  
Mjesto izdavanja: Zagreb  
ISSN: 1846-0836 ( tiskano izdanje )  
ISSN: 1846-3231 ( mrežno izdanje )  
URL: <http://www.kardio.hr>  
E-mail: [kardio-list@kardio.hr](mailto:kardio-list@kardio.hr)

### ► VAŽNE POVEZNICE

EHOKARDIOGRAFSKI UREĐAJI  
Siemens: [www.medical.siemens.com](http://www.medical.siemens.com)  
Philips: [www.medical.philips.com/main/products/ultrasound](http://www.medical.philips.com/main/products/ultrasound)  
GE Healthcare: [www.gehealthcare.com/euen/ultrasound](http://www.gehealthcare.com/euen/ultrasound)  
Aloka: [www.aloka.com/products/index.asp](http://www.aloka.com/products/index.asp)  
Esaote: [www.esaote.com/products/ultrasound/](http://www.esaote.com/products/ultrasound/)  
Toshiba: [www.medical.toshiba.com/products/us](http://www.medical.toshiba.com/products/us)  
Shimadzu: [www1.shimadzu.com/products/medical](http://www1.shimadzu.com/products/medical)  
Sonosite: [www.sonosite.com](http://www.sonosite.com)  
Fukuda: [www.fukuda.co.jp/fukuda\\_e](http://www.fukuda.co.jp/fukuda_e)  
Landwind: [www.landwind.com.cn/en/products](http://www.landwind.com.cn/en/products)

Uredništvo Kardio lista prima slijedeće priloge iz područja kardiologije: kratka znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, vijesti, zanimljivosti, najave i izvješća sa skupova. Regulama duljina teksta, napisanog prema uputama International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>), je najviše do 3500 znakova sa razmacima. Uredništvo ima pravo kraćenja tekstova. Svi objavljeni članci predstavljaju stavove i mišljenja njihovih autora koji preuzimaju punu odgovornost za sve što je iznešeno u radu, bez obzira na recenziju. Sastavni dio oglašenog promotivnog materijala lijekova predstavljaju i cjelokupni odobreni sažetak svojstava lijeka te cjelokupna odobrena uputa, sve sukladno članku 18. i 22. Pravilnika o načinu oglašavanja i obavješćivanja o lijekovima, homeopatskim i medicinskim proizvodima, Narodne novine broj 62/05. Uredništvo i izdavač ne snose odgovornost, niti jamče za bilo koji od proizvoda ili oglašanih usluga. Objavljeni materijal smije biti reproduciran uz pisanu suglasnost izdavača.

## Osvrt na bolničku smrtnost s aspekta kliničara i epidemiologa

U Gradu Zagrebu je tijekom godine 2005. od kardiovaskularnih bolesti umrlo preko 4.000 osoba. Ti se podaci prikupljaju u Državnom zavodu za statistiku i mogu se pronaći u Ljetopisima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Nažalost, oni se odnose samo na smrtnost i ne obuhvaćaju incidenciju tih bolesti. Kako bi došli do podataka o incidenciji, prim. dr. Mile Majačić, Ravnatelj Srčane poliklinike, prema uzoru na druge gradove u svijetu, u kojima je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) potaknula organizaciju registara akutnog infarkta miokarda, pokrenuo je godine 1979. takav registar za područje Grada Zagreba. Upitnici SZO uzeti su kao uzorak, preuzete su upute i registar je oživio. Takvi registri u svijetu bili su kasnije baza za MONICA projekt, koji je pokrenut nekoliko godina kasnije, tj. 1984. godine.

Kako su se pojavljivali novi načini liječenja i nove spoznaje upitnik je dopunjavao novim informacijama. S vremenom se uvidjelo da treba mijenjati koncepciju registra pa je 2003. godine oformljen Registar akutnog koronarnog sindroma koji se bazira i na brojnim kliničkim podacima. Iz raznih diskusija na kardiološkim sastancima uvidjeli smo da postoje određena nerazumijevanja u vođenju Registra i njegovih rezultata između kliničara i epidemiologa. To nas je navelo da pokušamo stvari razjasniti, a to je i svrha ovog prikaza.

Poznato je da se kliničar bavi pojedincem, a epidemiolog gleda cjelokupnu populaciju i na toj razini traži rješenje problema. Ne treba naglašavati da je konačni interes u našem radu dobrobit pacijenta. Naravno, pri tome je važan timski rad, a on je koji puta više, a koji puta manje uspješan. U ovom osvrtu

razmotrit ćemo problem bolničke smrtnosti od akutnog infarkta miokarda (AIM) odnosno akutnog koronarnog sindroma (AKS) s aspekta kardiologa i s aspekta epidemiologa. Budući da nam se rezultati ne podudaraju, razumljivo je da je nastalo određeno nepovjerenje od strane kliničara pa je potrebno neke probleme raspraviti, razjasniti i činjenice staviti na svoje mjesto. Problem primarno leži u tome da populacijski registar obuhvaća sve slučajeve AIM odnosno AKS u Gradu Zagrebu, dok kardiolog uzima u obzir pojedinca koji leži u koronarnoj jedinici i na kardiološkom odjelu. Kardiolog je onaj koji liječi i spašava pacijenta, dok epidemiolog svojim informacijama nastoji rasvijetliti neke probleme u populaciji i na taj način pomoći kliničaru i pacijentu.

Važnost statistike, koju vode kliničari, je u tome da se vidi učinak invazivne i konzervativne terapije u nastojanju da se pomogne pacijentu i snizi smrtnost. Zaboravlja se pri tom da bolnički registri obrađuju sve hospitalizirane pacijente bez obzira na kojem odjelu leže, jer bolesnici ne umiru od infarkta samo na kardiologiji nego i na drugim odjelima. Populacijski registar obuhvaća sve bolesnike u određenoj populaciji pa tako i umrle u bolnici u prvih 24 sata za koje nema uvijek dovoljno podataka za postavljanje dijagnoze. Takve slučajeve epidemiolog svrstava u rubriku „mogući“ infarkt. Iznenađna smrt se također evidentira u Registru.

Naš populacijski registar za Grad Zagreb koristi protokol MONICA projekta (1), od kojeg koristimo toške 1, 2 i 9:

1. Siguran AIM – zadovoljeni klinički kriteriji;
2. Mogući AIM – sama riječ govori da nemaju zadovoljene sve kriterije, ali postoji sumnja da se radi o akutnom infarkt u miokarda u pacijenata koji prežive i u onih koji završe

fatalno (iznenada ili ne), a ne postoje dokazi da se radi o nekoj drugoj bolesti;

3. Ishemični srčani arrest - ne provociran intervencijom ili sl. (rjeđe vidimo u bolnici);

9. Smrtni slučajevi s nedovoljnim podacima rijetko vidimo u bolnici. Na temelju rezultata istraživanja u svijetu, koja su pokazala slične razlike, zaključeno je da one nastaju zbog šire definicije AIM u slučaju populacijskih registara, što je i razumljivo jer epidemiološkim pristupom želimo obuhvatiti sve slučajeve u nekoj populaciji. Tako su Kuch i suradnici (1) analizirali bolničku smrtnost od AIM gledano s aspekta kliničara i s aspekta epidemiologa i potvrdili te razlike.

Daljnje razlike u statističkim podacima o bolničkoj smrtnosti leže i u tome da u Registar ulaze samo zagrepčani, a u našim bolnicama se liječe i oni iz okolice Zagreba (Samobor, Velika Gorica, Zaprešić, Dugo Selo, Vrbovec itd). Organizacijom „Hrvatske mreže primarne PCI“ (2) u zagrebačke bolnice dolaze i bolesnici iz drugih gradova Hrvatske kao

što su Bjelovar, Čakovec, i dr. Kardiolozi, s opravdanjem, u svoju statistiku uključuju i njih pa je i to razlog neslaganju rezultata.

Poznato je da je zadnjih desetljeća došlo do smanjenja smrtnosti od koronarne bolesti srca. Zanimljivo je koliko je prevencija, a koliko su terapijski postupci tome doprinijeli. Prema nekim autorima (3,4) primarna prevencija je zaslužna za 23%, sekundarna za 29%, a terapijski postupci za 49% smanjenja smrtnosti od AIM. Iz tih podataka vidljivo je da kardiolog, koji liječi pacijenta i epidemiolog, koji se bavi prevencijom, trebaju raditi timski u težnji da smanje smrtnost od koronarne bolesti srca odnosno da odgode početak same bolesti.

Iz svega iznesenog jasno je da se epidemiološki i klinički podaci o bolničkoj smrtnosti ne podudaraju s obzirom na različit obuhvat populacije za koju se podaci prikupljaju i na širi epidemiološki pristup problemu AIM.

#### LITERATURA:

1. Kuch B, Bolte HD, Hoermann A, Meisinger C, Loewel H. What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs clinical view. *Eur Heart J* 2002;23:714-720.
2. Nikolić-Heitzler V, Miličić D, Babić Z, Bergovec M, Ivanuša M, Tršinski D. Kako izjednačiti šanse hrvatskih građana za optimalnim liječenjem infarkta miokarda? *Medix* 2006;(62/63):128-30.
3. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-42.
4. WHO MONICA Project prepared by Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Möhönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA populations. *Lancet* 2000; 355: 688-700.

## COURAGE – novi pogled na liječenje stabilne koronarne bolesti

„Perkutana koronarna intervencija (PCI) ili optimalno farmakološko liječenje bolesnika sa kroničnom stabilnom koronarnom bolesti bitno se ne razlikuju u ishodu bolesti. PCI kod takvih bolesnika ne smanjuje rizik smrti, infarkta miokarda ili drugih velikih kardiovaskularnih događaja“ zaključak je studije COURAGE koja je na upravo završenom godišnjem sastanku American College of Cardiology u New Orleansu istaknuta kao najznačajnija novost u kardiovaskularnoj medicini i podigla puno prašine, te dodatno usijala debatu između intervencijskih i neintervencijskih kardiologa.

Studija, čiji rezultati su istovremeno objavljeni i na internetskim stranicama časopisa New England Journal of Medicine ( www.nejm.org, 27. ožujak 2007. godine), uključila je 2287 bolesnika u 50 američkih i kanadskih centara sa dokazanom simptomatskom stabilnom koronarnom bolesti. Kriteriji uključivanja bili su dokazana (najmanje 70%-tna) stenoza u proksimalnom segmentu barem jedne epikardijalne koronarne arterije, kao i oni kojima je ishemija objektivizirana neinvazivnim tehnikama (elektrokardiogram, ergometrijsko testiranje i sl.). Bolesnici su potom randomizirani u dvije skupine. Prva skupina bolesnika (njih 1149) obuhvaćala je bolesnike sa medikamentnom terapijom kojima je učinjen PCI, dok je druga skupina uključila bolesnike (njih 1138) koji su bili samo medikamentno (optimalno) liječeni. Praćenje bolesnika u prosjeku je trajalo 4,6 godina. Kumulativna stopa neželjenih kardiovaskularnih ishoda (smrt, infarkt i moždani udar) iznosila je 19,0% u bolesnika liječenih s PCI, dok je u onih liječenih samo medikamentno iznosila 18,5%.

Razloga za ovakve rezultate ima više ali, kako navode vodeći stručnjaci na ovom području, glavni leži u tome da koronarna arterija koja je kronično arterosklerotski sužena najčešće nije uzrok akutnih koronarnih zbivanja. Bez ikakvih dvojbi PCI je superioran i nezamjenjiv oblik liječenja kod akutnog koronarnog sindroma (nestabilna angina, infarkt miokarda s i bez ST elevacije). Akutni koronarni sindrom razlog je najmanje polovice od svih PCI u SAD-u. Istraživači studije COURAGE poručuju, pak, da se u stabilnoj koronarnoj bolesti ne treba žuriti s PCI, jer se identični rezultati postižu i optimalnom primjenom medikamentne terapije (acetilsalicilna kiselina, nitrati, beta blokatori, ACE inhibitori, statini, antagonisti kalcijevih kanala).

Rezultati COURAGE studije snažno su odjeknuli u američkoj medicinskoj, ali i nemedicinskoj javnosti, te o njima izvještavaju i dnevne novine (USA Today i drugi). Naime, u SAD se godišnje provede oko 1,2 miliona angioplastika koje približno koštaju prosječno po intervenciji 40.000 dolara (prema USA Today). S druge strane, optimalna medikamentna terapija je višestruko jeftinija obzirom da su se u gotovo svim skupinama lijekova pojavile generičke paralele. Proizvođači stentova, koji nisu pristali na sponzoriranje COURAGE studije, već bilježe negativan trend poslovanja, pa je tako vrijednost dionica Boston Scientifica na burzi u New Yorku pala za oko 6,6%. Svemu ovome treba dodati i vrlo živu debatu koja se trenutno vodi u kardiološkoj zajednici oko sigurnosti primjene takozvanih „drug-eluting“ stentova, odnosno rizika kasne tromboze.

VJERAN NIKOLIĆ HEITZLER, MATIAS TRBUŠIĆ,  
NIKOLA BULJ, ZDRAVKO BABIĆ, MARIN PAVLOV  
KLINIČKA BOLNICA SESTRE MILOSRDNICE ZAGREB  
E-MAIL: NBULJ@KBSM.HR

Članak zaprimljen: 04. 04. 2007.  
Članak ažuriran: 17. 04. 2007.

## Kontroverze o sigurnosti primjene DES (stentova koji otpuštaju lijek)

**N**a nedavno održanom 56. Kongresu ACC (American College of Cardiology) od 24. do 27. ožujka 2007. godine u New Orleansu nastavljena je žestoka debata o prednosti korištenja stentova koji otpuštaju lijekove (DES) u odnosu na obične metalne stentove (BMS).

Rasprave su uzele maha još od Svjetskog kardiološkog kongresa u Barceloni 2006. godine, kada su objavljeni rezultati BASKET LATE studije i meta-analize CAMENZIND koje su pokazale 38%-tno povećanje stope infarkta i smrti kod bolesnika sa DES u odnosu na BMS. Kao glavi uzrok neželjenih događaja istaknuta je česta pojava kasne tromboze u stentu (3,3%), što posebno iznenađuje jer je opisana smrtnost dvostruko veća nego u ranije objavljenim studijama.

Dvojbe o uporabi DES konačno je razrješila upravo završena danska studija iz Sveučilišne bolnice Aarhus, čiji rezultati su komentirani u sklopu udarnih sekcija na kongresu u New Orleansu. Studija je uključila 5422 bolesnika s DES i 11730 bolesnika s BMS, a praćenje bolesnika trajalo je 15 mjeseci. Rezultati studije nedvojbeno govore u prilog DES stentova: 43%-tno smanjenje restenoza i TLR (target lesion revascularisation) u odnosu na BMS, uz

tek nesignifikantan porast učestalosti tromboza (s 1,9% kod BMS na 2,2% kod DES). Istaknuto je da je za optimalni rezultat primjene DES presudna dobra selekcija bolesnika (on-label indikacija), a to su oni sa dugačkim lezijama (15-30 mm) na žilama manjeg kalibra (2,5-3,5 mm). Također bolesnici s kompleksnim koronarnim patologijama (dijabetes, višezilna bolest, in-stent restenoza, ostijalne stenozе i sl.) nedvojbeno profitiraju od ove terapije, zbog čega je i Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske odobrilo primjenu DES stenta (Narodne novine 11/2007). Početni entuzijazam primjene DES, pogotovo kod onih bolesnika kod kojih su prisutne off-label indikacije, donekle je poljuljala činjenica kasne trombogenosti kod DES stentova što se može tumačiti nekontroliranom primjenom istih (npr. u Švicarskoj se svim bolesnicima implantiraju samo DES). Danas se smatra da je u približno 50% dobro odabranih bolesnika opravdana terapija DES stentom i da se kod njih može očekivati dobar ishod. Kod bolesnika sa implantiranim DES stentom, o čemu svjedoče rezultati BASKET LATE studije, osobito je važna stroga dugotrajna dvojna antiagregacijska terapija.

### NAJAVLJUJEMO

#### II. International Congress of Echocardiography, Opatija, 11.-13. 10. 2007.

U hotelu Adriatic u Opatiji, od 11. do 13. listopada 2007. godine održat će se II. International Congress of Echocardiography "Cardiovascular Ultrasound - from Imaging to Knowledge in the Practice of Clinical Cardiology". Prva obavijest je dostupna na portalu Kardio.hr



MARIO IVANUSA

OPĆA BOLNICA BJELOVAR

E-MAIL: MIVANUSA@VIP.HR

Članak zaprimljen: 28. 04. 2007.

## Novi dokazi o sigurnosti primjene statina i klopidogetrela

Već je prošlo četvrt stoljeća od prvih dokaza o korisnosti primjene statina u liječenju pacijenata sa hiperkolesterolemijom. Tijekom godina, kako je rastao broj predstavnika skupine, narastao je i broj dokaza o korisnosti i sigurnosti primjene statina u sekundarnoj prevenciji bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti srca (KBS), perifernom vaskularnom bolesti, preboljelom moždanom udaru, kao i u primarnoj prevenciji bolesnika visokog rizika zbog prisutnosti čimbenika rizika (dijabetes, arterijska hipertenzija, pušenje). Nedavno objavljene kliničke studije (PROVE IT-TIMI 22, Phase Z of the A to Z, TNT, IDEAL) dokazale su dodatno smanjenje rizika u bolesnika s KBS ukoliko se umjesto umjerenih doza primjene visoke doze statina.

Iako primjena statina ima 40% veću učestalost nuspojava u odnosu na placebo, učestalost značajnih mišićnih nuspojava i toksičnog jetrenog učinka rijedak je kod primjene umjerenih i visokih doza statina. Blagi oblici nuspojava, poput mialgije (bolovi u mišićima uz normanu vrijednost kreatin kinaze) i povišene vrijednosti nekog od jetrenih enzima čine dvije trećine prijavljenih nuspojava [1,2].

Meta-analiza 18 randomiziranih, placebom kontroliranih studija, sa uključenih 71.108 bolesnika na statinima u primarnoj i sekundarnoj prevenciji iz 2006. godine potvrdila je poznatu činjenicu da je liječenje statinima sigurno [1]. Tako je za sprječavanje jednog kardiovaskularnog događaja (infarkt miokarda, revaskularizacija, moždani udar, kardiovaskularna smrt, smrt nekog drugog uzroka) potrebno liječiti 27 pacijenata, uz rizik jedne nuspojave na 197 bolesnika liječenih statinima. Dvije trećine od spomenutih nuspojava bile su mialgije i povišene vrijednosti transaminaza. Nastanak ozbiljnih nuspojava, kao što su porast vrijednosti kreatin kinaze

>10x od gornje granice normale ili rhabdomiolize je rijedak i javlja se u jednog od 3400 liječenih pacijenata. Sama rhabdomioliza, javlja se još rjeđe – u jednog od 7428 pacijenata na statinima. Prema rezultatima spomenute meta-analize, u kojoj su 85,8% izloženosti statinima činili simvastatin i pravastatin, registrirana je jednaka učestalost nuspojava u pacijenata na simvastatinu, pravastatinu i lovastatinu. U bolesnika na atorvastatinu učestalost nuspojava bila je najveća, a fluvastatin je imao najmanju učestalost nuspojava.

Davidson i Robinson u novom preglednom članku o sigurnosti statina [2] izdvajaju stariju životnu dob, spol, indeks tjelesne mase i veličinu glomerularne filtracije kao predskazatelje mišićne i jetrene toksičnosti statina. Istodobna primjena fibrata, nikotinske kiseline ili ciklosporina povećava mogućnost toksičnog mišićnog učinka. Kako se neki statini (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) metaboliziraju putem enzimskog sustava citokroma (CYP) P450 3A4, lijekovi koji inhibiraju CYP 3A4 (eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, antivirusni lijekovi iz skupine inhibitora proteaze) povećavaju rizik miopatije i rhabdomiolize. Antidepresivi (fluoksetin, fluvoksamin, sertalin) također mogu potencijalno povećati toksičnost statina, a istodobna primjena diltiazema, verapamila ili amiodarona sa visokim dozama simvastatina može povećati rizik miopatije.

Statini se u bolesnika koji imaju KBS često primjenjuju istodobno sa klopidogetrelom, antitrombotskim lijekom iz skupine tienopiridina. Nakon peroralne primjene klopidogetrel se *in vivo* iz inaktivnog predlijeka aktivira enzimskim sustavom CYP P450 i to poglavito sa CYP 3A4. ( nastavak na stranici 32 )



*Novo iz  
Krke*

*Losista*<sup>®</sup>  
tablete od 50 mg losartana

VJERUJTE GLASU SVOG SRCA!





( nastavak sa stranice 30 ) - Stoga postoji pretpostavka za potencijalnu interakciju klopidogrela sa atorvastatinom, simvastatinom i lovastatinom. Opisano prvi puta tijekom 2002. g. u *ex vivo* studiji Lau i suradnika, ovo opažanje nije samo izazvalo masu nedoumica o sigurnosti terapije, već je uzrokovalo i promjenu kronične terapije [3]. Mach i suradnici su u studiji koja je istraživala *ex vivo* interakciju funkcije trombocita prilikom istodobne primjene statina [4] dokazali da simvastatin i fluvastatin ometaju učinak klopidogrela u zdravih dobrovoljaca, a to nisu utvrdili za atorvastatin, pravastatin ili rosuvastatin. Upravo objavljena studija utvrdila je da u zdravih dobrovoljaca istodobna primjena fluvastatina i klopidogrela nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku fluvastatina ili inhibiciju trombocita uzrokovanu klopidogrelom [5]. Na odgovor o značaju opisanih *ex vivo* interakcija u kardiovaskularnoj kliničkoj praksi nije trebalo čekati dugo. Već 2003. g. uslijedila je analiza [6] i potom debata o podacima iz registra MITRA PLUS koja nije dokazala neželjenu kliničku interakciju između klopidogrela i atorvastatina u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS). Interaction Study [7] u bolesnika sa anginom pectoris ili akutnim infarktom miokarda koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji s implantacijom stenta dokazala je da statini, a poglavito atorvastatin, ne inhibiraju antitrombotski učinak klopidogrela. Rezultati studije iz 2005. g. nisu utvrdili značajnu neželjenu kliničku interakciju statina i klopidogrela u 1651 američkih bolesnika s AKS [8], a isti zaključak imala je studija sa 66 bolesnika koji su imali klinički stabilnu sliku KBS [9]. Analiza podataka bolesnika s AKS bez elevacije ST-segmenta iz GRACE registra dokazala je povoljan, sinergistički, učinak klopidogrela i statina na ishod bolesti [10]. Prof. Bassand svoj članak o istoj temi [11] zaključuje kako nema kliničkih dokaza da istodobna primjena klopidogrela i statina izaziva djelomičnu ili potpunu inaktivaciju antitrombotске aktivnosti i klinički značajne posljedice.

## LITERATURA:

1. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28:26-35.
2. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.
3. Steinhubl SR, Akers WS. Clopidogrel-statin interaction: a mountain or a mole hill? *Am Heart J* 2006;152:200-3.
4. Mach F, Senouf D, Fontana P, Boehlen F, Reber G, Daali Y, et al. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest* 2005;35:476-81.
5. Ayalasmayajula SP, Vaidyanathan S, Kemp C, Prasad P, Balch A, Dole WP. Effect of clopidogrel on the steady-state pharmacokinetics of fluvastatin. *J Clin Pharmacol* 2007;47:613-9.
6. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Meisenzahl C, et al for the MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am J Cardiol* 2003;92:285-8.
7. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the Interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164:2051-7.
8. Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, Munir K, Eagle KA. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005;91:23-6.
9. Vinholt P, Poulsen TS, Korsholm L, Kristensen SR, Hallas J, Damkier P, Mickley H. The antiplatelet effect of clopidogrel is not attenuated by statin treatment in stable patients with ischemic heart disease. *Thromb Haemost* 2005;94:438-43.
10. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, et al for the GRACE Investigators. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J* 2005;26:1063-9.
11. Bassand JP. Drug interactions in the setting of acute coronary syndromes and dual anti-platelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2006;8 Suppl G:G35-G37.