

Acetilsalicilna kiselina u akutnome koronarnom sindromu

Acetylsalicylic Acid in Acute Coronary Syndrome

ZDRAVKO BABIĆ

KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

SAŽETAK Akutni koronarni sindrom akutna je ishemija i/ili infarkt miokarda koji su uzrokovani naglom redukcijom koronarnog protoka krvi, a može se prezentirati kao nestabilna angina pektoris ili infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice ili bez nje. Sindrom najčešće karakterizira anginozna prekordijalna bol uz odgovarajuće promjene u EKG-u i biomarkerima. U terapiji navedenog stanja rabe se analgetici, antiagregacijska, antiishemijska, antikoagulantna i reperfuzijska (fibrinolitika i/ili perkutana koronarna intervencija) terapija. Antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom osnovna je terapija u akutnome koronarnom sindromu i nakon njega, najčešće u kombinaciji s drugim lijekovima i procedurama i s nizom specifičnosti ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda, antiagregacijska terapija, acetilsalicilna kiselina

SUMMARY Acute coronary syndrome is acute ischemia and/or myocardial infarction caused by abrupt reduction in coronary blood flow. It may manifest as unstable angina or myocardial infarction with or without ST segment elevation. The syndrome is usually characterized by anginal precordial pain with the corresponding changes in the ECG and biomarkers. Analgesic, antiplatelet, anti-ischemic, anticoagulant and reperfusion (fibrinolytic and/or percutaneous coronary intervention) therapies are used in the treatment of the above conditions. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid is the basic therapy of acute coronary syndrome and the post coronary syndrome period, usually in combination with other drugs and procedures, and depending on individual patient characteristics.

KEY WORDS: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid



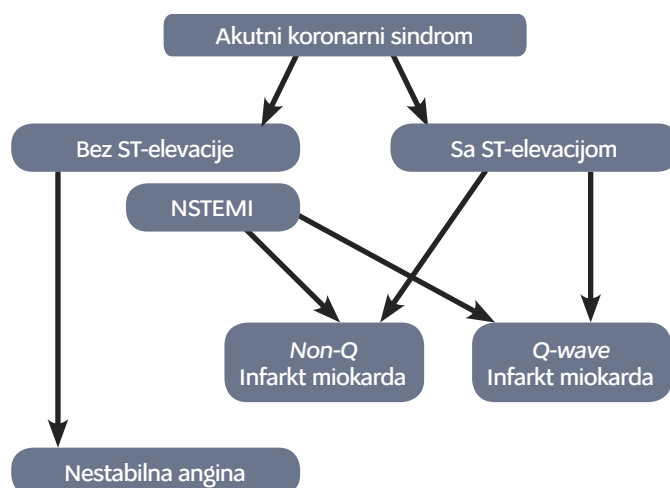
Akutni koronarni sindrom

Definicija

Akutni koronarni sindrom termin je za spektar stanja povezanih s akutnom ishemijom miokarda i/ili infarktom, a koja su najčešće posljedica nagle redukcije koronarnog protoka krvi. Bolesnik s retrosternalnom boli uzrokovanom ishemijom miokarda može se prezentirati elevacijom ST-spojnice u EKG-u ili bez nje. U većine bolesnika s elevacijom ST-spojnice razvije se infarkt miokarda (tzv. STEMI, engl. *ST elevation myocardial infarction*) i ako se ne provede rano otvaranje koronarne arterije, nastaje u kasnijoj fazi bolesti infarkt miokarda s q-zupcem. U bolesnika koji se prezentiraju bez elevacije ST-spojnice u EKG-u razvije se ili nestabilna angina pektoris ili akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice (tzv. NSTEMI, engl. *non ST elevation myocardial infarction*). U dva potonja entiteta mogu postojati depresija ST-spojnice ili njezina tranzitorna elevacija, visoki ili negativni T-valovi, no EKG promjene mogu i izostati. Obje vrste infarkta miokarda prati i porast biljega nekroze miokarda (na prvome mjestu srčanog

troponina) za razliku od nestabilne angine pektoris gdje je to povišenje odsutno jer razina ishemije nije dovoljna da izazove navedenu nekrozu (slika 1.) (1 – 4).

SLIKA 1. Akutni koronarni sindrom



Epidemiologija

Koronarna je bolest najčešći pojedinačni uzrok smrti u suvremenom svijetu (12,8% svih smrti) tako da svaki šesti Europljanin i svaka sedma Europljanka umiru od infarkta miokarda. Incidencija akutnoga koronarnog sindroma u Europi iznosi od jedan na 80 do jedan na 170 stanovnika na godinu od čega bolesnici sa STEMI čine oko polovice tih bolesnika. Posljednjih petnaestak godina prati se stalni pad broja hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda u stanovništvu gospodarski razvijenih zemalja, osobito pad broja hospitalizacija zbog STEMI, no prati se povećana incidencija NSTEMI i nestabilne angine pectoris (5). Najčešća dob bolesnika s akutnim koronarnim sindromom jest između 56 i 79 godina s većom učestalošću u muškaraca. Bolesnici s NSTEMI češće su opterećeni kardijalnim i nekardijalnim komorbiditetom nego bolesnici sa STEMI (2)

Patogeneza

Osnova patogeneze akutnoga koronarnog sindroma jest iznenadna neravnoteža između potrebe i opskrbe miokarda kisikom. Zajednički anatomski supstrat koronarnog incidenta manjim je dijelom progresija aterosklerotskoga stenozirajućeg zbivanja, a većim dijelom ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka s posljedično različitim stupnjem superponirane tromboze, vazokonstrikcije, upalne reakcije i distalne embolizacije. Za razliku od nestabilne angine pectoris i NSTEMI kod STEMI se uglavnom radi o totalnoj okluziji koronarne arterije, rjeđe može biti prisutna subokluzija koronarne arterije, a izuzetno rijetko moguće su i promjene na koronarnoj mikrocirkulaciji ili vazospazam. Tablica 1. prikazuje klasifikaciju akutnog infarkta miokarda prema načinu nastanka (2, 6).

TABLICA 1. Klasifikacija akutnog infarkta miokarda (AIM)

Tip 1. Spontani AIM
Tip 2. AIM uz disbalans potrebe i opskrbe miokarda kisikom (koronarna endotelna disfunkcija, spazam, embolija, tahibradiaritmije, respiratorna insuficijencija, hipertenzija)
Tip 3. AIM koji rezultira smrću bez dostupnih biomarkera
Tip 4. AIM povezan s PCI-jem
Tip 4a. AIM povezan s trombozom koronarne potpornice
Tip 5. AIM povezan s aortokoronarnim premoštenjem

Klinička slika

Simptomi u akutnome koronarnom sindromu najčešće su novonastala (*de novo*) anginozna bol (pritisak u prsnom košu sa širenjem u okolinu) u trajanju duljem od 20 minuta ili destabilizacija prethodno stabilne angine (*crescendo* angina) s anginoznom boli najmanje stupnja III po CCS-klasifikaciji (Canadian Cardiovascular Society – CCS). To je

osobito signifikantno ako se radi o osobi s nekim od rizičnih čimbenika koronarne bolesti – nepromjenjivih (dob, spol, pozitivna obiteljska anamneza, preegzistentna koronarna bolest) ili promjenjivih (hiperkolesterolemija, pušenje, hipertenzija, dijabetes, pretilost, tjelesna neaktivnost). Atipična prezentacija akutnoga koronarnog sindroma (epigastrična bol, sve jača dispneja, nespecifična bol u prsištu, porast tjelesne temperature, asimptomatski oblici) nije rijetka, osobito u mlađih (25 – 40 godina) i starijih (> 75 godina) bolesnika, bolesnika sa šećernom bolešću i žena. Fizikalni pregled najčešće je unutar granica normale, ali se njime mogu isključiti nekardijalni i neishemički kardijalni (perikarditis, bolesti zalistaka, kardiomiopatija) uzroci tegoba te uočiti znakovi hemodinamske nestabilnosti, odnosno popuštanja srca (1 – 5).

Dijagnostika

Elektrokardiogram (EKG) ključan je u dijagnostici akutnoga koronarnog sindroma i karakteriziraju ga elevacija ili depresija ST-segmenta te promjene T-vala (negativizacija ili povišenje) uz potrebno višekratno, višekanalno snimanje. Od biomarkera je najvažniji kardijalni troponin T ili troponin I te manje specifična i osjetljiva kreatin kinaza (CK) i njezin izoenzim MB (CK-MB). I druga za život potencijalno opasna stanja koja se prezentiraju torakalnom boli (miokarditis, teška dekompenzirana kardiomiopatija, disekcija aorte ili plućna embolija), kao i kemoterapija kardiotoksičnim preparatima također mogu povisivati i troponin u krvi i moraju biti razmatrana u diferencijalnoj dijagnozi. U dijagnostičkom procesu mogu se rabiti i različite slikovne metode, na prvome mjestu ehokardiografija, ali i radionuklidne tehnike (radionuklidna ventrikulografija i perfuzijska scintigrafija, SPECT), magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija (1 – 5).

Terapija

Liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom čine četiri faze koje se provode u jedinicama hitne medicinske pomoći, koronarnim i postkoronarnim jedinicama te na drugim kardiološkim odjelima.

Prvu fazu karakterizira brzo postavljanje dijagnoze, monitoriranje, opskrba venskim putem i kisikom, rana procjena rizika, rješavanje tegoba bolesnika (retrosternalna bol, dispneja i anksioznost) te prevencija i liječenje srčanog aresta. Analgezija se postiže nitroglicerinom i/ili opioidnim analgeticima; u ovoj se fazi liječenja uvode i dvojnja (acetilsalicilna kiselina i ADP (P2Y12) blokatori: tikagrelor, prasugrel, klopidogrel) ili trojna antiagregacijska terapija (uz navedenu dvojnju i Gp IIb/IIIa inhibitori: abiciximab, eptifibatid, tirofiban, kod masivne tromboze ili trombotskih komplikacija), a rabe se i antiishemijski lijekovi (beta-blokatori, nitrati, Ca-antagonisti) i antikoagulansi (nefrakcionirani ili niskomolekularni heparini, fondaparinuks i bivalirudin).

Osnova druge faze je reperfuzija (dezokluzija koronarne arterije primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI) ili fibrinolizom, rijetko kirurški) radi smanjenja oštećenja miokarda. Primjena fibrinolitika dolazi u obzir u prvih šest sati, a pPCI do 12 sati od početka boli u bolesnika sa STEMI, gdje potonja osigurava manju smrtnost i manje reinfarkta miokarda, a ima i manje nuspojava. Fibrinoliza se ne rabi u terapiji nestabilne angine pektoris i akutnog NSTEMI, dok se kod potonjega, ovisno o rizičnom profilu bolesnika, PCI može provesti u tri vremena (urgentna – u prva dva sata od prvoga medicinskog kontakta, rana – u prva 24 sata te u roku od 72 sata).

Treća je faza liječenje ranih i kasnih komplikacija akutnog infarkta miokarda u koje spadaju popuštanje srca, kardiogeni šok, mehaničke komplikacije (ruptura srca, mitralna insuficijencija), aritmije i smetnje provođenja (ventrikularne aritmije, supraventrikularne aritmije, sinusna bradikardija i blokovi provođenja) te perikarditis (epistenokardični, Dresslerov sindrom). Sve navedene komplikacije zahtijevaju odgovarajuće dodatno, a katkad i hitno liječenje.

Završna faza bolničkog liječenja jest kasnija procjena rizika te provođenje mjera za prevenciju progresije koronarne bolesti, novog infarkta, popuštanja srca i smrti (1 – 4, 7).

Acetilsalicilna kiselina u akutnome koronarnom sindromu

Acetilsalicilna kiselina (ASK) ireverzibilno inaktivira ciklo- genaznu aktivnost trombocitne prostaglandin endoperoksidne sintetaze 1 (COX-1) suprimirajući stvaranje tromboksana A₂ za vrijeme cijelog vijeka trajanja trombocita. Već u vrijeme prije PCI dokazana je učinkovitost ASK u prevenciji velikih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events – MACE*) kod bolesnika s nestabilnom anginom pektoris (8). Peroralna doza zasićenja jest 150 – 325 mg ASK, dok intravenska doza zasićenja (najčešće se ovim putem aplicira kod bolesnika koji ne mogu gutati) iznosi 150 mg i mora se aplicirati što prije od početka boli u akutnome koronarnom sindromu. Doza održavanja ASK od 75 do 150 mg na dan nije inferiorna u odnosu prema višoj dozi (300 – 325 mg) tako da, zbog potencijalnih nuspojava, nižu dozu treba preferirati, a generalno ne postoji potreba za laboratorijskim monitoriranjem učinka lijeka (1 – 4, 9). Također treba naglasiti da se doza ASK ne mora reducirati kod postojanja renalne insuficijencije (1). U akutnome koronarnom sindromu bez ST-elevacije, u bolesnika kod kojih nema kontraindikacija (npr. alergija) ili nuspojava (na prvome mjestu krvarenja i gastrointestinalne smetnje) ASK se daje u sklopu dvojne antiagregacijske terapije zajedno s ADP (P2Y₁₂) blokatorima godinu dana, neovisno o strategiji revaskularizacije, vrsti ADP (P2Y₁₂) blokatora ili vrsti upotrijebljenih potpornica. ASK je optimalno aplicirati između 24 i najmanje dva sata prije PCI. Navedena dvojna terapija u

tih bolesnika snižava rizik od tromboze potpornice, kao i ishemijskih incidenata. Nakon godinu dana isključuju se ADP (P2Y₁₂) blokatori, a ASK se uzima doživotno. Raniji prekid dvojne antiagregacijske terapije kod bolesnika liječenih PCI-jem povećava rizik od tromboze potpornice, a produljenje na više od godine dana moguće je uz procjenu ishemijskog rizika i rizika od krvarenja (1 – 3, 10 – 13). Sve navedeno za ASK u dvojnoj terapiji vrijedi i kod bolesnika sa STEMI liječenih pPCI-jem (3 – 5). Više studija (14 – 17) dokazalo je pozitivne učinke ASK uključene u fibrinolitičku terapiju bolesnika sa STEMI, i to za različite fibrinolitike i uz različitu dodatnu antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju. Zanimljivo je da gore navedena doza zasićenja ASK (150 – 300 mg) u akutnom STEMI spašava 25 života na 1000 liječenih, što je neznatno niže nego kod uporabe fibrinolize koja je povezana s puno više nuspojava, od kojih neke i ugrožavaju život.

ASK je također terapija izbora i u bolesnika sa STEMI u kojih nije provedena reperfuzijska terapija (3 – 5). I kod bolesnika revaskulariziranih aortokoronarnim premoštenjem ASK snižava operativni morbiditet i mortalitet uz tek umjereno povišenje rizika od krvarenja (18).

Kod epistenokardičnog perikarditisa, jedne od komplikacija akutnog infarkta miokarda, ASK u visokim dozama (do 650 mg svaka četiri sata) jest terapija izbora (19). Kod bolesnika s fibrilacijom atrijske i CHA₂DS₂VASC-skorom većim od dva indicirana je terapija novim ili klasičnim oralnim antikoagulantima ((N)OAC). Ako takvi bolesnici prebole akutni koronarni sindrom, osobito ako im se pri tome ugradi potpornica, indicirana im je uz (N)OAC i dvojna antiagregacijska terapija (ASK i klopidogrel), što se naziva trojna terapija. Daje se šest mjeseci (kod visokog rizika od krvarenja mjesec dana) nakon akutnoga koronarnog sindroma, a potom uz (N)OAC ASK ili klopidogrel do 12 mjeseci. Nakon 12 mjeseci uz stabilnu koronarnu bolest trajno se nastavlja monoterapija (N)OAC, a samo ako postoji visoki kardiovaskularni rizik uz (N)OAC se uzimaju i ASK ili klopidogrel trajno. Novije generacije ADP (P2Y₁₂) blokatora i (N)OAC ne preporučuju se u trojnoj terapiji, a upotrebu inhibitora protonske pumpe treba uvijek razmotriti (20).

Kod alergije na ASK u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom može se provesti desenzibilizacija te onda nastaviti s trajnom terapijom tim lijekom (21 – 23), a kod onih sa stvarnom intolerancijom ASK se može zamijeniti klopidogrelom u dozi od 75 mg na dan (24). Zanimljivo je, ali ne i neočekivano, da je u bolesnika kod kojih se razvio akutni koronarni sindrom uz terapiju ASK-om povišen kardiovaskularni rizik. Kod takvih se bolesnika, prema novijim studijama (25 – 27), također preporučuje davanje doze zasićenja ASK unatoč kroničnoj terapiji tim lijekom (tzv. *reloading*), i to 150 – 500 mg po., tj. 150 – 250 mg iv., osobito kod onih koji će se liječiti PCI-jem.

Tradicionalni nesteroidni antiupalni lijekovi, kao i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 dobro blokiraju stvaranje

endotelnog prostaciklina, pomiču ravnotežu u smjeru povećanja agregacije trombocita vođene tromboksanom A2 inhibirajući pozitivne učinke ASK te ih u akutnome koronarnom sindromu treba isključiti. Također očekivano, bolesnici s akutnim koronarnim sindromom i anemijom imaju manju šansu da im se uvede ASK u terapiju, a veću da dožive krvarenje (2). Zaštita želučane sluznice inhibitorima protonske pumpe u bolesnika liječenih ASK-om indicirana je kod onih s multiplim rizičnim čimbenicima gastrointestinalnog krvarenja (pozitivna anamneza potonjega, viša dob, aktualna terapija antikoagulansima, steroidima, nesteroidnim anti-reumaticima i višim dozama ASK), osobito zato što nema ja-

snih dokaza za znatniji utjecaj inhibitora protonske pumpe na učinkovitost antiagregacijskih lijekova, uključujući ASK i ADP (P2Y12) blokatore (28 – 30). Kod tih bolesnika racionalna je upotreba ASK u dozi od 75 mg.

ZAKLJUČAK

ASK je osnovna terapija u akutnome koronarnom sindromu i nakon njega, najčešće u kombinaciji s drugim lijekovima i procedurama. Postoji niz specifičnosti terapije ASK-om ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika.

LITERATURA

- Roffi M, Patrono C, Collet JP i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG i sur. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344–426.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–425.
- Steg PG, James SK, Atar D i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
- Babić Z. Akutni koronarni sindrom. U: Nesek Adam V, Bošan Kilibarda I, ur. *Kardiocirkulacijski i respiracijski poremećaji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F i sur. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S i sur. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–42.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ i sur. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH i sur. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A i sur. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd i sur. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–60.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP i sur. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM i sur. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
- Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P i sur. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:297–307.
- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL i sur. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American

- College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123–210.
19. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD i sur. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587–610.
 20. Lip GY, Windecker S, Huber K i sur. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155–79.
 21. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509–510.
 22. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007;41:61–7.
 23. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G i sur. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;101:786–9.
 24. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
 25. Basili S, Tanzilli G, Raparelli V i sur. Aspirin reload before elective percutaneous coronary intervention: impact on serum thromboxane b2 and myocardial reperfusion indexes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:577–84.
 26. Santos MT, Madrid I, Moscarda A i sur. The administration of a loading dose of aspirin to patients presenting with acute myocardial infarction while receiving chronic aspirin treatment reduces thromboxane A2-dependent platelet reactivity. *Platelets* 2014;25:268–73.
 27. Fuchs I, Spiel AO, Frossard M, Derhaschnig U, Riedmüller E, Jilma B. Platelet hyperfunction is decreased by additional aspirin loading in patients presenting with myocardial infarction on daily aspirin therapy. *Crit Care Med* 2010;38:1423–9.
 28. Goodman SG, Clare R, Pieper KS i sur. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125:978–86.
 29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF i sur. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
 30. Simon T, Steg PG, Gilard M i sur. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2011;123:474–82.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Doc. dr. sc. Zdravko Babić, dr. med.
voditelj Odjela za intenzivnu kardijalnu skrb
KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
e-mail: zbabic@net.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. 9. 2015. / September 6, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

8. 9. 2015. / September 8, 2015

