

Antiagregacijska terapija kod cerebrovaskularnih bolesti

Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Diseases

FREDERIC-IVAN SILCONI

Odjel za neurologiju, Opća bolnica Pula, Pula

SAŽETAK — Antiagregacijska terapija koristi se u kliničkoj praksi tijekom više godina u akutnome koronarnom sindromu, moždanom udaru i drugim cerebrovaskularnim bolestima. Osim koristi, antiagregacijski lijekovi u rijetkim okolnostima donose i ponekad životno ugrožavajuće komplikacije. Uporaba različitih antiagregacijskih lijekova bila je dosta zbunjujuća te je postojala potreba stvoriti preporuke u cilju olakšavanja odabira. Naravno, uz postojeće preporuke potrebno je individualno sagledavati koristi i mogući rizik za svakog pacijenta pojedinačno. Iz takvog pristupa mogu proizaći dvojbe vezane uz pojedine lijekove temeljene na preporukama. Ovaj prikaz pokušava dati što objektivniji presjek aktualnog stanja u antiagregacijskoj terapiji.

KLJUČNE RIJEČI: moždani udar, antitrombotska terapija, monoterapija, dualna terapija, acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, tikagrelor

SUMMARY — Antiplatelet therapy has been used in clinical practice for many years in patients with acute coronary syndrome, stroke or other cerebrovascular diseases. Taking in consideration the benefits of these drugs, on rare occasions they may cause life threatening complications. The use of different antithrombotic drugs has been quite confusing so there is a need to create guidelines in order to facilitate the decision-making process. Of course, in addition to the existing guidelines, it is necessary to consider the benefits and possible risk for each patient individually. Such an approach may lead to dilemmas related to each individual drug based on recommendations. This review tries to give a cross-section of the current situation in antiplatelet therapy.

KEY WORDS: stroke, antiplatelet therapy, monotherapy, dual therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticagrelor



Osobe koje su preživjele moždani udar pod velikim su opterećenjem ponavljanja bolesti. Antiagregacijska terapija im je najveća pomoć u prevenciji. Antiagregacijski lijekovi djeluju na lezije endotela uzrokovane aterosklerozom (1). Sinonim antiagregacijske terapije je acetilsalicilna kiselina dijelom i zato što se prva počela koristiti u tu svrhu. Naime, 1899. acetiliranjem salicilne kiseline dobila se acetilsalicilna kiselina (ASK) zaslugom Felixa Hoffmana. U prevenciji akutnog infarkta miokarda prvi put se acetilsalicilna kiselina spominje 1950. u radu dr. Cravena (2).

Acetilsalicilna kiselina

Antiagregacijsko djelovanje acetilsalicilne kiseline (ASK) postiže se posredstvom inhibicije enzima ciklooksigenaze na trombocitu.

Dvije su studije otvorile put ASK-u u akutnom liječenju ishemijskoga moždanog udara.

Prva je studija provedena 1997. *International stroke trial* (IST) (3) randomizirana je studija između ASK-a u dozi od 300 mg i supkutanog heparina u dozama od 5 000 ili 12 500 i.j. kod ukupno 19 435 bolesnika. Kao ishod uzeta je smrtnost, pojava ponavljajućih moždanih udara (MU), hemoragijskih moždanih udara, fatalnih i nefatalnih ekstrakranijskih krvarenja u 14 dana i 6 mjeseci (3).

Studija je dokazala da su obje grupe liječene ili s ASK-om ili heparinom imale značajno manje ponavljajućih moždanih udara. Nije bilo kliničke koristi od heparina nakon 6 mjeseci, dok je u ASK grupi korist, kako se navodi, bila mala, ali uz manji broj hemoragijskih moždanih udara. Međutim, razlike u smrtnosti između grupa nije bilo. Nadalje, navodi se da je ASK većina pacijenata (66 %) dobila u prvih 24 sata, što je već tada upućivalo na potrebu što ranijeg početka liječenja. U jednoj podgrupi pacijenata s fibrilacijom atrijske utvrdilo se da je liječenje heparinom dovelo do manjeg broja ponavljajućih moždanih udara u odnosu na liječenje ASK-om, ali uz više hemoragijskih moždanih udara.

U drugoj, značajnoj studiji *The Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) (4) randomizirano je 20 000 pacijenata, sa 160 mg ASK-a uvedenog unutar 48 sati. Primarni ishod studije bila je smrtnost unutar 4 tjedna.

Studija je dokazala smanjenje smrtnosti 3,3 % u ASK grupi prema 3,9 % u placebo grupi. Također, dokazano je manje ponavljajućih moždanih udara prema placebo grupi, međutim, uz naznačeno više hemoragijskih moždanih udara (1,1 % prema 0,9 %) i ekstrakranijskih krvarenja (4).

Uz ove dvije studije i gotovo 40 000 bolesnika zaključilo se da bi trebalo rutinski uvesti acetilsalicilnu kiselinu kod sumnje na ishemijski moždani udar kako bi se smanjio rizik

TABLICA 1. Postotak redukcije ozbiljnih vaskularnih događaja i moždanih udara u primarnoj i sekundarnoj prevenciji po godini

	ACETILSALICILNA KISELINA %/GODINA	KONTROLA %/GODINA	P VRIJEDNOST
Primarna prevencija	0,51 %	0,57 %	0,0001
Primarna prevencija moždanog udara	0,20 %	0,21 %	0,04
Sekundarna prevencija	6,7 %	8,2 %	0,0001
Sekundarna prevencija moždanog udara	2,08 %	2,54 %	0,002

Prilagođeno prema ref. 7.

ranog recidiva (5), a što će se kasnije potvrditi i u što kraćem vremenu.

Kasnije su brojne druge studije dokazale da nastavak liječenja niskim dozama antiagregacijske terapije daje dugotrajnu zaštitu u prevenciji ponavljajućega moždanog udara (6). Razliku primarne i sekundarne prevencije ASK-om u vaskularnim bolestima pokazala je metaanaliza: *Antithrombotic Trialist Collaboration*. Utvrđeno je da postoji 12 % relativne redukcije ozbiljnijih vaskularnih događaja u primarnoj prevenciji. Mala, nesignifikantna redukcija moždanog udara bila je u primarnoj prevenciji. Veća je razlika postojala u sekundarnoj prevenciji, gotovo za petinu. Glavni rizik bilo je krvarenje u primarnoj i sekundarnoj prevenciji (7). Iz prve tablice vidljiva je razlika u postotcima kod primarne i sekundarne prevencije. Jasno se vidi da je uspjeh sekundarne prevencije veći i to bez obzira na to radi li se općenito o vaskularnom događaju ili o moždanom udaru.

Acetilsalicilna kiselina i dipiridamol

ESPRIT studija 2009. na 2 439 pacijenata imala je kao primarni cilj postotak smrtnosti, vaskularnih događaja i moždanih udara. Rezultati su pokazali 13 % smrtnosti, vaskularnih događaja i moždanih udara kod kombinacije ASK/dipiridamola prema 16 % kod ASK-a. Ovi rezultati, zaključuje se u radu, dovoljni su pokazatelji da je kombinacija ASK/dipiridamol nakon ishemijskoga moždanog udara arterijskog porijekla bolja od monoterapije ASK-om. Zanimljivo je da je visoki postotak prekidanja terapije bio pripisan glavobolji (8).

Sada kad smo utvrdili mjesto ASK-a u prevenciji moždanog udara, kao monoterapije, potrebno je proširiti perspektivu. U tu svrhu potrebno je naglasiti da postoji više antiagregacijskih lijekova kao i različite kombinacije antiagregacijskih lijekova. Tako su nastali lijekovi koji se koriste kao monoterapija (iz anglosaksonske literature: SAPT, odnosno *single antiplatelet therapy*) i dvojnja terapija (DAPT ili *dual antiplatelet therapy*). Treća je varijanta trojna terapija koja osim dvojnje ima i oralni antikoagulantni lijek (OAC) (9 i 11).

Monoterapija bi trebala biti u pravilu trajna, dok će trajanje dvojnje terapije ovisiti i o riziku od krvarenja koji se utvrđuje različitim ljestvicama. U okviru cerebrovaskularnih bolesti najviše se koristi HAS-BLED (12), a za akutni koronarni sindrom PRECISE-DAPT (9, 11).

Najviše korišteni antiagregacijski lijekovi u našoj praksi su, osim ranije spomenutog ASK, klopidogrel i tikagrelor (9). Trostruka terapija može kombinirati samo ASK i klopidogrel od antiagregacijskih lijekova jer ostali imaju veći rizik krvarenja (9, 11).

Pacijenti koji su na SAPT-u i DAPT-u, a trebaju tromboprolaksu, istu bi trebali dobiti nevezano s uzimanjem antiagregacijske terapije (11).

Akutni koronarni sindrom i ishemijski moždani udar – ima li sličnosti u liječenju?

Pokušajmo sada odrediti eventualnu analogiju s kardiološkim preporukama kod akutnoga koronarnog sindroma ili koronarne bolesti. Lijekovi izbora u dualnoj terapiji kod akutnoga koronarnog sindroma su ASK i tikagrelor bez obzira na izbor liječenja, dok su u stabilnoj koronarnoj bolesti ASK i klopidogrel. Nadalje, prasugrel u kombinaciji s ASK-om ima indikaciju u NSTEMI (infarkt miokarda bez ST elevacije) ako je planiran PCI (perkutana koronarna intervencija) ili u STEMI (infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta) prije planirane kateterizacije. Značajno je da su gastrointestinalna krvarenja učestalija kod tikagrelora i prasugrela u odnosu na klopidogrel (9).

Analogija s infarktomiokarda nije jednostavna, prvenstveno zbog heterogene skupine uzroka moždanog udara iz koje proizlaze neke osobitosti. Primjerice, LAA (ateroskleroza velikih krvnih žila) ima sklonost ranog ponavljanja, odnosno recidiva, LAC (bolest malih krvnih žila) rano neurološko pogoršanje, a CE (kardioembolijski moždani udar) dugoročni rizik ponavljanja i veću smrtnost. S druge strane, vulnerabilnost za krvarenje u akutnoj ishemiji mozga je još jedna važna razlika (1). U našoj praksi ASK ili klopidogrel su indicirani kao monoterapija, dok je klopidogrel lijek izbora

uz ASK u dvojnoj antiagregacijskoj terapiji (10).

Postoje dvije „cerebrovaskularne osobitosti“, a to su da je jedan važan antiagregacijski lijek tikagrelor kontraindiciran ako je pacijent prethodno imao moždano krvarenje ili u tijeku ima krvarenje. Treći izbor, prasugrel, osim navedenog ranije, kontraindiciran je kod stanja nakon ishemijskoga moždanog udara ili TIA-e, kod tjelesne težine manje od 60 kg i kod starijih od 75 godina (13). Prasugrel zato nije opcija u liječenju cerebrovaskularnih bolesti.

Klopidogrel

Klopidogrel je rašireni antiagregacijski lijek u uporabi već 25 godina koji ireverzibilno blokira ADP receptor P2y12 na trombocitima. Za aktivaciju metabolita potrebno je više jetrenih citokroma (14). Klopidogrel se koristi kao monoterapija ili dualna terapija u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

Učinkovitost kao monoterapija dokazana je u studiji CAPRIE (15) na uzorku više od 19 000 pacijenata. Skupina na klopidogrelu imala je godišnji rizik od moždanog udara, infarkta miokarda ili vaskularne smrti u postotku od 5,3 % prema 5,8 % u skupini liječenih ASK-om. Pacijenti su praćeni do 3 godine. Sukladno ispitivanjima klopidogrel ima dugoročnu učinkovitost (15).

Učinkovitost kao dualna terapija dokazana je u studijama CHANCE (16) i POINT (17). Obje studije zajedno ispitale su desetak tisuća pacijenata. Prva je u relativno konzistentnom vremenu praćenja od 90 dana pratila ishod slično kao i u ostalim studijama, uzela je u obzir pacijente s blagim moždanim udarom ili TIA-om. U obje studije dokazano je manje događaja u skupini s klopidogrelom u terapiji. Razlika između studija bila je u postotku krvarenja: u studiji POINT klopidogrel je donosio veći rizik većih krvarenja prema ASK-u kao monoterapija, a u CHANCE studiji klopidogrel nije povećao rizik krvarenja.

CHARISMA (18) studija pokazala je neznačajnu superiornost kombinacije klopidogrela/ASK nad ASK-om, dok je u podgrupi simptomatskih ateroskleroza dvojnica terapija bila značajno superiornija ($p = 0,046$).

MATCH studija (19) imala je za cilj utvrditi bolju učinkovitost kombinacije klopidogrela s ASK-om u odnosu na sam klopidogrel. U tome nije uspjela. Nije bilo značajne razlike u glavnom ishodu, postotcima vaskularnih događaja, a bilo je značajno više većih krvarenja u grupi ASK/klopidogrel.

Nadalje, analiza studije pokazala je da se kod više od pola uključenih pacijenata radilo o podtipu moždanog udara uslijed bolesti malih krvnih žila (osobito pacijenata s dijabetesom), što ne odgovara realnim postotcima. Prema navedenom bio bi potreban oprez kod dvojne terapije kod cerebrovaskularnih bolesnika s dijabetesom (19).

Iz navedenih studija možemo zaključiti da je klopidogrel učinkovit kao monoterapija i kao dvojnica terapija, premda manje i s povišenim rizikom krvarenja.

Tikagrelor

Tikagrelor je antiagregacijski lijek, desetak godina u uporabi, koji djeluje direktno inhibicijom ADP-a u P2y12 receptoru na trombocitima, ali za razliku od ostalih reverzibilno. Tikagrelor ima jaki afinitet za proteine tako da održava linearnu farmakokinetiku. Zbog svega navedenog dovodi do trombocitne inhibicije brže i jače od ostalih inhibitora P2Y12 (20). Kao i kod ostalih antiagregacijskih lijekova postoji povišeni rizik od krvarenja. Opisani su slučajevi dispneje i bradiaritmije. Lijek se uzima dva puta dnevno.

Tikagrelor u kardiološkim ispitivanjima

PLATO (21) studija ispitala je sekundarnu prevenciju nakon akutnoga koronarnog sindroma sa ili bez ST elevacije. Primarni cilj bio je sličan kao i u ostalim studijama: postotak vaskularnih događaja, smrt, srčani ili moždani udar. Uspoređene su terapijske doze tikagrelora i klopidogrela u praćenju od 12 mjeseci što je razlog da su postotci veći u odnosu na druge studije. Podatci su prema primarnom ishodu povoljniji za tikagrelor, ali ne i u podgrupi moždanih udara gdje je postotak klopidogrel/tikagrelor 1,4 % prema 1,5 %, premda statistički neznačajno ($p = 0,22$). Također, nije bilo velikih razlika u velikim krvarenjima (21).

TREAT studija (22) utvrdila je 2019. sličnu snagu tikagrelora i klopidogrela u STEMI, nakon fibrinolize. Broj ukupnih moždanih udara u tikagrelorskoj skupini bila je 1,4 % prema 1,5 % kod klopidogrela, ponovo statistički s neznačajnom razlikom ($p = 0,65$) (22).

Tikagrelor u studijama s moždanim udarom

SOCRATES (23) studija ispitala je 2016. efikasnost tikagrelora i acetilsalicilne kiseline kao monoterapije kod ishemijskoga moždanog udara i TIA-e u praćenju od 3 mjeseca.

Tikagrelor se nije uspio dokazati superiornim prema acetilsalicilnoj kiselini iako je postotak događaja bio manji ($p = 0,07$). Nije bilo statističke razlike niti u većim krvarenjima, intracerebralnim krvarenjima (ICH) ili fatalnim krvarenjima. Tikagrelor je, međutim, bio učinkovitiji u podgrupi bolesnika s aterosklerotskom bolešću velikih krvnih žila (23). PRINCE studija 2018. (24) usporedila je dvojnica terapiju tikagrelora/ASK i klopidogrela/ASK osobito u nositelja polimorfizma CYP2C19, a koji utječe na visoku reaktivnost trombocita (engl. *High Platelets Reactivity*) koja je vjerojatnije prisutnija kod klopidogrela. Ponovo se utvrdilo da tikagrelor ima manje recidiva moždanih udara unutar 90 dana kod aterosklerotske bolesti velikih krvnih žila (24).

THALES (25) 2020. je još jedna studija koja uspoređuje dualnu terapiju ASK-a i tikagrelora s ASK-om. Primarni je cilj kompozit moždanog udara ili smrti unutar 30 dana. Rezultati: 5,5 % prema 6,6 % u ASK grupi. Slični postotci dobiveni su u podgrupi ishemijskih moždanih udara: 5,0 % prema 6,3 %. Krvarenja je bilo više u tikagrelorskoj grupi: 0,5 % prema 0,1 %.

Redukcija rizika primarnog cilja s ipsilateralnom stenozom cervikokranijalnih žila bio je u omjeru 8,1 % prema 10,9 % ($p = 0,023$) (25). Iz navedenih studija možemo zaključiti da je u okviru prevencije moždanog udara tikagrelor učinkovit kao dvojna terapija s ASK-om, a nije toliko učinkovit kao monoterapija.

Cilostazol

Postoji niža snaga preporuke u liječenju moždanog udara s okluzijom malih krvnih žila cilostazolom (10).

Sve su navedene studije dvojnih antiagregantnih terapija uključivale samo pacijente s TIA-ima visokog rizika ili blagim moždanim udarom. To je bilo tako zbog mogućnosti hemoragijske transformacije većih ishemijskih. Blaži oblik moždanog udara ima dvije trećine pacijentica od kojih će se u 10 – 13 % moždani udar ponoviti u 90-dnevnom praćenju. Polovica će se ponoviti u prva dva tjedna (3, 4).

Antiagregacijska terapija u intervencijskoj neuroradiologiji

Antiagregacijska terapija potrebna je i za pripremu pacijenata ili liječenje komplikacija u endovaskularnom liječenju: prvenstveno kod postavljanja intrakranijalnog ili ekstrakranijalnog stenta (potpornice), a naročito potpornice za preusmjeravanje protoka krvi („flow-diverter“). U endovaskularnom liječenju razlikujemo hitnu i elektivnu pripremu. Od peroralnih lijeko-

va najviše studija uključivalo je uporabu klopidogrela i ASK-a kao dvojne terapije. Klopidogrel je najviše korišten u pripremi pacijenta za intervenciju (26) te dokazano smanjuje broj periproceduralnih tromboembolija (27). Međutim, postoji određeni broj pacijenata rezistentnih na klopidogrel (26) i ASK-a. U cilju ispitivanja rezistencije na klopidogrel, možemo provjeriti optičku agregometriju trombocita koju mjerimo s pomoću uređaja „uz krevet bolesnika“ što omogućava brzo dobivanje rezultata testiranja. Tako je moguće u kratko vrijeme otkriti pacijente rezistentne na klopidogrel ili ASK-a (28). U slučaju visoke reaktivnosti trombocita preporučuje se mijenjanje režima doziranja lijeka ili zamjena za alternativni antiagregacijski lijek i to tikagrelor, a u kardiološkoj praksi i prasugrel (29). Osim peroralnih oblika postoje antiagregacijski lijekovi za intravensku primjenu.

Parenteralna primjena acetilsalicilne kiseline

Znana nam je preporuka da se akutni ishemijski moždani udar započinje liječiti acetilsalicilnom kiselinom što ranije (unutar 24 – 48 sati). Dokazana je korist ranog početka inhibicije trombocita u akutnome moždanom udaru i s parenteralnim oblikom ASK-a (30, 31). Koristi se kao osnovni parenteralni lijek u pripremi endovaskularnog liječenja.

ASK se koristi i tijekom endovaskularnog zbrinjavanja cerebralnih aneurizmi u pojedinim kliničkim indikacijama (31).

TABLICA 2. Postotak postignuća primarnih ciljeva i velikih krvarenja osnovnih antiagregantnih lijekova prema osnovnim studijama

	LIJEK I POSTIGNUĆE PRIMARNOG CILJA	%/GODINA	VELIKA KRVARENJA 1. LIJEK : 2. LIJEK	%/GODINA	LIJEK I POSTIGNUĆE PRIMARNOG CILJA	P VRIJEDNOST	STUDIJA	UZORAK
MONO	ASK	5,8 %	1,1 : 0,8 (P 0,23)	5,3 %	klopidogrel	0,043	CAPRIE	19 185
MONO	ASK	7,5 %	0,5 : 0,6 (P 0,45)	6,7 %	tikagrelor	0,07	SOCRATES	13 199
MONO	klopidogrel	11,7 %	11,6 : 11,2 (P 0,43)	9,8 %	tikagrelor	0,0001	PLATO	18 624
DUAL	ASK + placebo	11,7 %	0,3 : 0,3 (P 0,73)	8,2 %	ASK + klopidogrel	0,0001	CHANCE	5 170
DUAL	ASK + placebo	6,5 %	0,4 : 0,9 (P 0,02)	5 %	ASK + klopidogrel	0,02	POINT	4 881
DUAL	ASK + placebo	7,3 %	1,3 : 1,7 (P 0,09)	6,8 %	ASK + klopidogrel	0,22	CHARISMA	15 603
DUAL	klopidogrel	16,7 %	1,3 : 2,6 (P 0,0001)	15,7 %	ASK + klopidogrel	0,24	MATCH	7 599
DUAL	ASK + placebo	6,6 %	0,1 : 0,5 (P 0,001)	5,5 %	ASK + tikagrelor	0,02	THALES	11 016
DUAL	ASK + tikagrelor	6,0 %	4,8 : 3,5 (P 0,42)	13,1 %	ASK + klopidogrel	0,04	PRINCE	675

Glikoprotein IIb-IIIa: eptifibatid i abciksimab

GP inhibitori su brzodjelujući i reverzibilni antagonisti receptora na trombocitu koji sprječavaju povezivanje fibrina. Tako se onemogućava daljnji rast ili ponovno stvaranje tromba. Jedna metaanaliza usporedila je i rizik krvarenja. Utvrđeno je da RR (*risc ratio*) za sICH (simptomatska krvarenja) kod abciksimaba iznosi 4,26, a 0,17 kod eptifibatida. Međutim, lijekovi nisu povećali rizik smrtnosti (35). Prema preporukama iz 2019. eptifibatid ima omjer učinkovitosti veći od rizika (B-R IIb) (32).

Eptifibatid se primjenjuje intraarterijski u cilju postizanja rekanalizacije u endovaskularnim postupcima. Jedna studija od 35 pacijenata pokazala je uspješnu angiografsku rekanalizaciju u 77 % uz sICH od 14 % i smrtnost od 23 % (33). Slični rezultati postignuti su i u primjeni *flow divertera*.

Obećavajuća studija CLEAR i CLEAR-ER ispitivala je manje doze rt-PA u kombinaciji s eptifibatidom. Simptomatska krvarenja (sICH) od 1,4 % prema 8 % standardnog liječenja trombolizom pokazuju sigurniji profil kombiniranog liječenja uz podjednako dobar ishod (51,8 % povoljnog ishoda) (34).

Iz tablice 2. vidljivo je da klopidogetrel kao monoterapija statistički značajno nadmašuje snagu ASK-a što nije slučaj i za tikagrelor. U dvojnoj terapiji klopidogetrel i tikagrelor su superiorni ASK-u. Usporedba snage klopidogetrela i tikagrelora prema rezultatima navedenih studija je dvojbena, ali u akutnome koronarnom sindromu prednost se osobito daje tikagreloru.

Nakon uvida tko je bolji u cilju prevencije recidiva moždanog udara dolazi neizostavno pitanje koji lijek nosi veći rizik krvarenja. Prethodna tablica uzela je u obzir postotke velikih krvarenja i ona pokazuje da je krvarenje manje u monoterapiji prema dvojnoj terapiji. Tablica 3. prikazuje postotke moždanih krvarenja. Ovdje također postoji razmjerno veći postotak krvarenja u dvojnoj terapiji i naznačeno više kod tikagrelora prema klopidogetrelu.

Pred kraj nekoliko preporuka:

- Kod ishemijskoga nekardioembolijskog moždanog udara ili TIA-e preporuča se monoterapija ASK-om u dozi 50 – 325 mg dnevno, klopidogetrel 75 mg ili kombinacija ASK-a i dipiridamola 25/200 mg. Također, dugotrajnija dvojna terapija ili uporaba trojne antiagregacijske terapije povezana je s povećanim rizikom krvarenja (11, 32).
- Dvojna terapija klopidogetrela i ASK-a indicirana je kod manjeg moždanog udara ili TIA-e visokog rizika u trajanju od 21 dana (32, 35, 36).
- Dvojna terapija tikagrelora i ASK-a indicirana je kod manjega ili umjerenoga moždanog udara, TIA-e visokog rizika ili stenoze žila vrata ili glave većim od 50 % u trajanju od 30 dana (36).
- Tikagrelor nema preporuku za manji moždanog udara prije ASK-a kao monoterapija. Može se koristiti kao alternativa u slučaju kontraindikacije za ASK-a (32).
- Tikagrelor s ASK-om može biti alternativa za klopidogetrel + ASK kod planiranoga endovaskularnog zahvata (37).
- Kod karotidne endarterektomije (CEA) ASK je danas već standard u preoperativnom liječenju prije CEA. Studija usporedba doza pokazala je manje lokalnih krvarenja ako je prethodno primijenjena manja doza ASK (81 – 325 mg), DAPT (*dual antiplatelet therapy*) nije bila indicirana jer nije sprječavala vaskularne događaje, ali je bilo više krvarenja na vratu (38).
- Kod karotidnog stentiranja indicirana je dvojna terapija klopidogetrel + ASK najviše 6 mjeseci te se potom nastavlja s monoterapijom (11).
- PFO (otvoreni foramen ovale): 6 kontroliranih randomiziranih kliničkih istraživanja utvrdilo je superiornost okluzije uspoređujući s kontrolom ($p = 0,01$) u posebno odabranih pacijenata. Antikoagulantna terapija, međutim, nije pokazala značajnu razliku (1).
- TROMBOFILIJA: Dugotrajna antikoagulacija indicirana je kod neprovociranih VTE (venski tromboembolizam) gdje je trombofilija u podlozi. Kod ostalih se daje antiagregacijska terapija (39).

TABLICA 3. Postotak intrakranijalnih krvarenja osnovnih antiagregantnih lijekova prema osnovnim studijama

CAPRIE	0,33 % ASK	0,47 % klopidogetrel
POINT	0,1 % ASK	0,2 % ASK + klopidogetrel
CHARISMA	0,3 % ASK	0,3 % ASK + klopidogetrel
THALES	0,1 % ASK	0,4 % ASK + tikagrelor
PLATO	0,2 % klopidogetrel	0,3 % tikagrelor

Prilagođeno prema ref. 15, 17, 18, 21 i 25.

I za kraj – kada uključiti antiagregacijsku terapiju nakon moždanoga krvarenja? _____

U RESTART studiji (40) pratila se pojavnost recidivirajućega moždanoga krvarenja nakon ponovnog uvođenja antiagregacijske terapije u praćenju od 5 godina. Pratilo se 537 randomiziranih pacijenata. Ispitivanje je zaključilo da je u grupi s ponovnim uvođenjem antiagregacijske terapije zabilježen nesignifikantan porast broja ICH-a. Dakle, rizik ponovnoga krvarenja je premali da bi nadmašio dobrobit liječenja antia-

gregacijskom terapijom. Naglašavam da je terapija započeta unutar 24 sata od randomizacije i uključivanja u kliničko ispitivanje.

Postojanje različitih antiagregacijskih lijekova, različite snage, dovelo je do potrebe stvaranja preporuka. Međutim, odabir je često otežan i činjenicom da nisu sve preporuke iste, stoga savjetujem da odabir bude mudar i oprezan sagledavajući razlike i osobitosti svakoga pojedinačnog slučaja.

LITERATURA

1. Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener HC, Romano JG, Sacco RL. Antithrombotic Therapy to Prevent Recurrent Strokes in Ischemic Cerebrovascular Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(6):786–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.039.
2. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950;4(2):95.
3. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349(9065):1569–81.
4. Collaborative Group. CAST: a randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9066):1641–9.
5. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC i sur. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–9. DOI: 10.1161/01.str.31.6.1240.
6. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81–106.
7. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R i sur. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
8. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.
9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA i sur. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S i sur. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
11. van Uden RCAE, Houtenbos I, Griffioen-Keijzer A, Odekerken DAM, van den Bemt PMLA, Becker ML. Guidelines for mono, double and triple antithrombotic therapy. *Postgrad Med J* 2021;97(1153):730–737. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2020-138938.
12. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl* 2020;22(Suppl O):O14–O27. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa178.
13. Collet JP, Thiele H, Barbato E i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(19):1925.
14. Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Herbert JM. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets* 1998;9(3-4):251-5. DOI: 10.1080/09537109876799.
15. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;3(3):257–60. DOI: 10.1177/1358836X9800300314.
16. Wang Y, Wang Y, Zhao X i sur; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11–9. DOI: 10.1056/NEJMoal215340.

17. Johnston SC, Easton JD, Farrant M i sur. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013;8(6):479–83. DOI:10.1111/ijvs.12129.
18. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W i sur; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
19. Fisher M, Davalos A. The MATCH Study Results in the Context of Secondary Stroke Prevention. *Stroke* 2004;35(11):2609. DOI: 10.1161/01.STR.0000145051.05149.99.
20. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K i sur. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.
21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A i sur. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
22. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF i sur. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(22):2819–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.011.
23. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW i sur. Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2015;10(8):1304–8. DOI: 10.1111/ijvs.12610.
24. Wang Y, Chen W, Lin Y i sur. PRINCE Protocol Steering Group. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. *BMJ* 2019;365:l2211. DOI: 10.1136/bmj.l2211.
25. Amarenco P, Denison H, Evans SR i sur. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke* 2020;51(12):3504–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032239.
26. Camargo LM, Lima PCTM, Janot K, Maldonado IL. Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Interventional Neuroradiology: Current Status and Perspectives. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42(12):2119–26. DOI: 10.3174/ajnr.A7303.
27. Maldonado IL, Seris C, Mernes R i sur. Clopidogrel-related platelet inhibition: correlation with perioperative adverse events in neuro-interventional procedures. *The eJournal of the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy* 2014. Dostupno na: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03052507>. Datum pristupa: 26. 1. 2022.
28. Hussein HM, Emiru T, Georgiadis AL, Qureshi AI. Assessment of platelet inhibition by point-of-care testing in neuroendovascular procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(4):700–6. DOI: 10.3174/ajnr.A2963.
29. Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener HC, Romano JG, Sacco RL. Antithrombotic Therapy to Prevent Recurrent Strokes in Ischemic Cerebrovascular Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(6):786–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.039.
30. Meves SH, Neubauer H, Overbeck U, Endres HG. Is there an ideal way to initiate antiplatelet therapy with aspirin? A crossover study on healthy volunteers evaluating different dosing schemes with whole blood aggregometry. *BMC Res Notes* 2011;4:106. DOI: 10.1186/1756-0500-4-106.
31. Ries T, Buhk JH, Kucinski T i sur. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke* 2006;37(7):1816–21. DOI: 10.1161/01.STR.0000226933.44962.a6.
32. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T i sur. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
33. Memon MZ, Natarajan SK, Sharma J i sur. Safety and feasibility of intraarterial eptifibatid as a revascularization tool in acute ischemic stroke. *J Neurosurg* 2011;114(4):1008–13. DOI: 10.3171/2010.8.JNS10318.

34. Pancioli AM, Broderick J, Brott T i sur. CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke* 2008;39(12):3268-76. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.517656.
35. Zhu X, Cao G. Safety of Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors Used in Stroke-Related Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620942594. DOI: 10.1177/1076029620942594.
36. Dawson J, Merwick Á, Webb A i sur. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J* 2021;6(2):VI. DOI: 10.1177/23969873211027006.
37. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 2018;129(4):890-905. DOI: 10.3171/2017.5.JNS162307.
38. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E i sur. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg* 2011;54(3):832-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.004.
39. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA i sur. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):154-64. DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1.
40. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Murray GD i sur. The REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial (RESTART) after stroke due to intracerebral haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19(1):162. DOI: 10.1186/s13063-018-2542-6.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Frederic-Ivan Silconi, dr. med.
Opća bolnica Pula
Jedinica za cerebrovaskularne bolesti s
neurološkom intenzivnom njegom
Santoriova 24a, 52 100 Pula
e-mail: fsilconi@hotmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. siječnja 2022./January 11, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. siječnja 2022./January 26, 2022

