

## Antiagregacijska terapija

### *Antiaggregational Therapy*

**Mijo Bergovec, Hrvoje Vražić**

Zavod za bolesti srca i krvnih žila

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB Dubrava

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

**Sažetak** Patofiziološko obrazloženje značenja antiagregacijske terapije leži u središnjoj ulozi trombocita pri aterotrombotskoj bolesti koja se nalazi u osnovi akutne i kronične koronarne bolesti, bolesti perifernih arterija i arterija mozga. Danas su dostupni brojni lijekovi kojima se mogu različitim mehanizmima mijenjati svojstva trombocita. Postoje brojna klinička istraživanja u kojima je dokazana učinkovitost antiagregacijske terapije pri različitim aterotrombotskim bolestima, premda neka pitanja ostaju još neodgovorena. U ovom pregledu antiagregacijske terapije bit će ukratko opisana dosadašnja saznanja o acetilsalicilnoj kiselini, tienopiridinima (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), antagonistima glikoproteinskih receptora IIb/IIIa i kombinacijskom liječenju.

**Ključne riječi:** antiagregacijska terapija, acetilsalicilna kiselina, tienopiridini, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, GP IIb/IIIa-inhibitori, kombinacijsko liječenje, akutni koronarni sindrom

**Summary** Pathophysiological explanation of the antiplatelet therapy importance lies in the central role of platelets in atherothrombotic disease, which is in the very foundations of both acute and chronic coronary artery disease, peripheral arterial disease and cerebral arteries disease. Today, many medications are available that change the properties of platelets using different mechanisms. Numerous clinical trials have demonstrated the effectiveness of antiplatelet therapy in various atherothrombotic diseases, although some questions still remain unanswered. This review of antiplatelet therapy will briefly describe current knowledge about acetylsalicylic acid, thienopyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and the combination treatment.

**Key words:** antiaggregational therapy, acetylsalicylic acid, thienopyridines, ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, combination treatment, acute coronary syndrome

Patofiziološko obrazloženje značenja antiagregacijske terapije leži u središnjoj ulozi trombocita pri aterotrombotskoj bolesti koja se nalazi u osnovi akutne i kronične koronarne bolesti, bolesti perifernih arterija i arterija mozga.

U akutnoj rupturi aterosklerotskog plaka, koja je najčešće uzrok akutne koronarne bolesti i akutne cerebrovaskularne bolesti, dolazi do adhezije trombocita na ogoljeli endotel te do agregacije trombocita na rupturirani aterosklerotski plak. Premda su adhezija i aktivacija trombocita "fiziološki" odgovor na cijepanje i rupturu aterosklerotskog plaka, što može pridonijeti zatvaranju rupturiranog mjesta, ipak, ono postaje u konačnosti negativno, jer potiče kaskadu reakcija koja dovodi do intravaskularne tromboze, okluzije arterije te do ishemijske i konačno do infarkta tkiva koje ta arterija opskrbljuje krvlju.

Budući da je tromboza uključena i u procese ranih stadija ateroskleroze, dugotrajna antiagregacijska terapija, ko-

ju mnogi (možda i ispravnije) zovu i antitrombotična terapija, može imati učinka na progresiju aterosklerotske lezije u stijenci arterije. Današnji antitrombotični lijekovi interferiraju s nekim dijelovima kaskade reakcija pri trombotskom procesu kao što su adhezija i otpuštanje trombocita i kao što je agregacija trombocita, što ima mjerljiv utjecaj na smanjenje rizika od arterijske tromboze (1).

Dokazi o tim učincima antitrombotičnih lijekova u bolesnika s povišenim aterotrombotičkim rizikom objavljeni su u mnogim kontroliranim studijama u kojima je bilo uključeno više od 70.000 bolesnika sa simptomatskom arterijskom aterotrombotičkom bolesti (2).

U ovom pregledu antiagregacijske terapije bit će govora o acetilsalicilnoj kiselini, tienopiridinima (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), antagonistima glikoproteinskih receptora IIb/IIIa i kombinacijskom liječenju.

## Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina izaziva relativno dugotrajan funkcionalni defekt trombocita koji je klinički mjerljiv kao produženo vrijeme krvarenja. To se događa ponajviše zbog inaktivacije enzima prostaglandin H sintaze koji ima važnu ulogu u stvaranju tromboksana u metabolizmu arahidonske kiseline. Acetilsalicilna kiselina u niskim dozama inhibira aktivnost ciklooksigenaze 2, inaktivacijom prostaglandin H sintaze 2, a u višim dozama inhibira aktivnost prostaglandin H sintaze 1 ili ciklooksigenaze 1 (3). Dakle, o razlici doze ovisi mjesto učinka acetilsalicilne kiseline, a u tome je i razlika učinka različitih doza. Tako niske doze acetilsalicilne kiseline imaju antiagregacijske, a visoke doze imaju analgetske i protuupalne učinke (1).

Trajna inaktivacija trombocitne ciklooksigenaze (izoforme COX-1) izazvana acetilsalicilnom kiselinom dovodi do prevencije tromboze, ali i do povećane mogućnosti krvarenja. Budući da su trombociti primitivne stanice, koje ne mogu stvarati nove proteine, primjena acetilsalicilne kiseline onemogućava funkcionalnost trombocita tijekom cijelog životnog vijeka trombocita (8-10 dana) te se aktivnost trombocita uspostavlja tek stvaranjem novih trombocita (ako je prestala primjena acetilsalicilne kiseline). Povećanoj učestalosti gastrointestinalnog krvarenja (koje je najčešća komplikacija terapije acetilsalicilnom kiselinom) ponajviše su uzroci inhibicija funkcije trombocita upravljane tromboksanom 2 i poremećaj u citoprotekciji upravljanoj prostaglandinom E-2 u gastrointestinalnoj mukoziji. Dok je utjecaj na tromboksan 2 neovisan o dozi (ali doza treba biti viša od 30 mg/dan), utjecaj na prostaglandin E-2 je direktno ovisan o dozi (4). Danas se zna da dnevna doza kojom se postiže trombocitni antiagregacijski učinak (od 75 do 100 mg) dvostruko povećava rizik od krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Pokazano je da upotreba acetilsalicilne kiseline uzrokuje ne samo želučani nadražaj već i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta koje zahtijeva hospitalizaciju kod 2 od 1.000 bolesnika na godinu koji uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (5). Nužno je spomenuti da primjena acetilsalicilne kiseline malo, no ipak povećava rizik od pojave hemoragijskoga moždanog udara (6, 7).

### Primarna prevencija – učinci terapije acetilsalicilnom kiselinom

Na osnovi podataka dobivenih post-hoc analizom studije CHARISMA u kojoj je sudjelovalo 15.595 bolesnika s kardiovaskularnom bolesti i višestrukim čimbenicima rizika zaključeno je da primjena dnevne doze acetilsalicilne kiseline više ili jednake 100 mg nije donijela jasnu korist, a možda je bila čak i štetna kod bolesnika koji uzimaju klopidogrel (8). Iz tog razloga preporučuju se doze od 75 do 81 mg na dan, a to je ujedno i trenutačno vrijedeća preporuka u Sjedinjenim Američkim Državama (9). Međutim, treba uzeti u obzir ranije studije: metaanaliza učinjena na više od 30.000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim studijama pokazala je da je primjena acetilsalicilne kiseline indicirana samo u visokorizičnim populacijama (2). Ponovljena

metaanaliza uključivala je 95.456 bolesnika s niskim rizikom, iz čega je zaključeno da se ne ohrabruje profilaktička primjena acetilsalicilne kiseline u općoj populaciji (10). Iz svega navedenoga *American Heart Association* u svojim smjernicama preporučuje primjenu acetilsalicilne kiseline osobama kod kojih je 10-godišnji kardiovaskularni rizik jednak ili veći od 10% (11).

### Sekundarna prevencija - učinci terapije acetilsalicilnom kiselinom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda i s preboljelim infarktom miokarda

U više od devetnaest tisuća bolesnika s akutnim infarktom miokarda istraživano je jednomjesečno preživljenje u nekoliko studija, od kojih ponajviše otpada na studiju ISIS-2 (12). Metaanaliza 287 studija koje su uključile više od 135.000 bolesnika pokazala je profilaktički učinak acetilsalicilne kiseline nakon preboljelog infarkta miokarda, kod stabilne i nestabilne angine pektoris, nakon moždanog udara i nakon operacijskog aortokoronarnog premoštenja, pokazavši korisnost primjene kod žena i muškaraca (2).

Rezultati studija pokazali su da samo jednomjesečna terapija acetilsalicilnom kiselinom ima za posljedicu smanjenje 38 značajnih vaskularnih incidenata na tisuću liječenih bolesnika. Ta terapija ima za posljedicu redukciju vaskularnih smrti za 21%. To se ponajviše odnosi na statistički visoko značajno smanjenje nesmrtnog reinfarkta (13 manje na tisuću liječenih), i smanjenje vaskularno uzrokovanih smrti (23 manje na tisuću liječenih) te manje, ali statistički značajno smanjenje nesmrtonosnoga moždanog udara (2 manje na tisuću liječenih). Korisnost liječenja značajno nadmašuje štetnost povećanog rizika od ekstrakranijalnog krvarenja koje je iznosilo 1-2 više tih krvarenja na tisuću liječenih antiagregacijskom terapijom (2).

U više od osamnaest tisuća bolesnika u nekoliko je studija ispitivan učinak višegodišnje antiagregacijske terapije, u prosječnom trajanju od 27 mjeseci nakon preboljelog infarkta. Nađeno je da u skupini bolesnika liječenih antiagregacijskom terapijom postoji smanjenje broja značajnih vaskularnih događaja za 36 na tisuću liječenih. Od toga ponajviše otpada na smanjenje nesmrtonosnih infarkta miokarda (18 manje na tisuću liječenih), zatim na smanjenje vaskularno uzrokovanih smrti (14 manje na tisuću liječenih) te manji, ali statistički značajan broj smanjenja nesmrtonosnoga moždanog udara (5 manje na tisuću liječenih). Koristi u ovim stanjima nadmašuje štetnost izazvanu ekstrakranijalnim krvarenjima koja iznosi oko 3 više na tisuću liječenih, što je oko 1 bolesnik, s ekstrakranijalnim krvarenjem godišnje više, na tisuću liječenih (2).

## Učinci terapije acetilsalicilnom kiselinom u bolesnika s akutnim ishemijskim i s preboljelim cerebrovaskularnim inzultom

Tek su posljednjih godina objavljeni rezultati velikih studija učinka antiagregacijske terapije u akutnom ishemijskom inzultu na više od četrdeset tisuća bolesnika. To su ponajviše rezultati tzv. studije IST i rezultati kineske studije koji su uspoređivali učinak acetilsalicilne kiseline na ishod bolesnika s akutnim ishemijskim cerebrovaskularnim inzultom (2). Rezultati su pokazali da liječenje bolesnika antiagregacijskom terapijom u akutnom ishemijskom moždanom udaru u trajanju od oko tri tjedna smanjuje ozbiljne vaskularne događaje za 11%. To se ponajviše odnosi na smanjenje broja teških vaskularnih događaja (9 oboljelih manje na tisuću liječenih) te na smanjenje broja nesmrtonosnoga ponovnog moždanog udara (4 bolesnika manje na tisuću liječenih). Premda je i u ovim ispitivanjima došlo do povećanog ekstrakranijalnog i cerebralnog krvarenja (1,9 na tisuću liječenih), korist antiagregacijske terapije je očita, jer je rezultirala smanjenjem učestalosti ishemijskog inzulta (6,9 bolesnika manje na tisuću liječenih).

Dokazana korisnost od produljene antiagregacijske terapije nakon preboljelog ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta također je novijeg datuma. To ponajviše treba zahvaliti rezultatima Europske preventivne studije koja je ispitala usporedbu acetilsalicilne kiseline, dipiridamola i placeba u bolesnika s preboljelim ishemijskim cerebrovaskularnim inzultom u raznim kombinacijama u trajanju duljem od dvije godine (13). Metaanaliza svih studija o učinku antiagregacijske terapije u bolesnika s preboljelim ishemijskim moždanim udarom pokazuje značajno smanjenje teških vaskularnih događaja u skupini liječenoj antiagregacijskom terapijom (36 oboljelih manje na tisuću liječenih), i značajno smanjenje nesmrtonosni ponovnih moždanih udara (25 oboljelih manje na tisuću liječenih), kao i smanjenje broja nesmrtonosnih infarkta miokarda (6 oboljelih manje na tisuću liječenih) (14).

Valja napomenuti da su se u studijama s akutnim cerebrovaskularnim inzultom mogli dijagnostički razlikovati (najčešće s pomoću kompjutorske tomografije), akutni ishemijski inzult od akutne cerebralne hemoragije. Čini se da se značajna korist od antiagregacijske terapije može postići i kad dijagnostika razlikovanja tih dviju bolesti nije moguća (nedostupnost brze CT dijagnostike). Preporuka je, za koju postoji dobro opravdanje, da se započne s antiagregacijskom terapijom što je moguće ranije nakon početka simptoma suspektnog akutnog cerebralnog inzulta, jer je korisnost liječenja u dokazanom ishemijskom moždanom udaru veća (15).

## Značenje terapije acetilsalicilnom kiselinom u sekundarnoj prevenciji aterotrombotskih bolesti

Na temelju većeg broja kliničkih studija evidentna je korisnost primjene acetilsalicilne kiseline u sekundarnoj pre-

venaciji aterosklerotske bolesti. Može se zaključiti da, prema rezultatima metaanalize tih studija, postoji smanjenje ukupne smrtnosti za 17%, kardiovaskularne smrtnosti za 18% i smanjenje broja novih vaskularnih događaja za 27% u bolesnika koji su liječeni antiagregacijskom terapijom (2). U tim je studijama acetilsalicilna kiselina različito dozirana, od 75 mg do 500 mg na dan i uspoređivana s placebom. Korisnost primjene bila je i u podskupinama bolesnika s novim ili preboljelim infarktom miokarda, cerebrovaskularnim događajima (tranzitorna ishemijska bolest ili cerebrovaskularni inzult) ili u bolesnika sa simptomatskom bolesti perifernih arterija. Švedska studija o utjecaju antiagregacijske terapije u bolesnika s anginom pektoris (više od dvije tisuće bolesnika) pokazala je značajnu redukciju neželjenih događaja u skupini bolesnika s nestabilnom, stabilnom anginom pektoris i u bolesnika koji su bili podvrgnuti angioplastici (16). Nadalje, studije su pokazale da je upotreba acetilsalicilne kiseline značajno korisna u bolesnika nakon bilo koje vaskularne intervencije (17).

## Sadašnje preporuke za primjenu acetilsalicilne kiseline pri koronarnoj bolesti srca

Sadašnje preporuke Europskoga kardiološkog društva pri koronarnoj bolesti srca daju sljedeće upute za primjenu acetilsalicilne kiseline:

Kod bolesnika sa *stabilnom anginom pektoris* indicirana je primjena acetilsalicilne kiseline kako bi se spriječila tromboza koronarnih arterija te je preporučena doza od 75 do 150 mg na dan. Kod bolesnika koji su alergični na acetilsalicilnu kiselinu može se razmotriti primjena klopidogrela, dok se kod bolesnika koji u anamnezi imaju gastrointestinalno krvarenje preporučuje primjena acetilsalicilne kiseline u kombinaciji s inhibitorom protonske pumpe (18). Kod bolesnika s *akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta* preporučuje se primjena acetilsalicilne kiseline kod svih bolesnika koji nemaju kontraindikaciju, i to početna "loading" doza od 160 do 325 mg (I-A), uz dozu održavanja od 75 do 100 mg dugoročno (I-A). Ako bolesnik ima kontraindikaciju za primjenu acetilsalicilne kiseline, treba dati klopidogrel (I-B) (19).

Kod bolesnika s *akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta* indicirana je primjena acetilsalicilne kiseline, i to i u slučaju izvođenja primarne perkutane koronarne intervencije i u slučaju primjene fibrinolitičke terapije u dozi od 150 do 325 mg peroralno ili intravenski 250 do 500 mg (u oba slučaja I-B). Doza održavanja je 75 do 100 mg (I-A) (20). U *sekundarnoj prevenciji* preporučuje se trajna primjena acetilsalicilne kiseline u dozi od 75 do 100 mg na dan kod svih bolesnika koji nisu alergični na acetilsalicilnu kiselinu (I-A) (20).

## Tienopiridini

Druga ispitivana skupina antitrombotičnih lijekova bili su tienopiridini, od kojih su najviše ispitivani tiklopidin i klopi-

dogrel. Postoje i brojne studije s novijim lijekovima iz ove skupine koje su nedavno završene ili u tijeku (npr. prasugrel, tikagrelor). Mehanizam djelovanja im je drugačiji od mehanizma acetilsalicilne kiseline. Dok acetilsalicilna kiselina koči ciklooksigenazu i smanjuje agregaciju trombocita induciranu tromboksanom, tienopiridini koče aktivaciju trombocita selektivno inhibirajući agregaciju trombocita induciranu adenozin difosfatom, bez utjecaja na ciklus arahidonske kiseline. Ta inhibicija je ovisna o dozi, započinje već dva sata nakon peroralne primjene i traje više od dvadeset četiri sata (1).

## Tiklopidin

Tiklopidin je prvi ispitivani i upotrebljavani lijek iz te skupine. On je, poput klopidogrela, derivat tienopiridina koji ireverzibilno blokira vezanje adenozin difosfata (ADP) na P2Y<sub>12</sub>-receptor. Premda su rezultati nekih studija pokazali bolju učinkovitost tiklopidina u odnosu prema acetilsalicilnoj kiselini u prevenciji tromboembolijskih komplikacija, ipak, upotreba tiklopidina nije postala raširena zbog relativno česte nuspojave, nerijetko značajne agranulocitoze (0,5%-0,9%), koja se pojavljuje unutar 3 mjeseca od početka primjene lijeka. Međutim, glavna razlika tiklopidina u odnosu prema klopidogrelu jesu nuspojave. Tiklopidin može uzrokovati neutropeniju, poremećaj jetrene funkcije i trombotičku trombocitopeničnu purpuru te je njegov profil sigurnosti znatno lošiji od klopidogrela. I za tiklopidin i klopidogrel pokazano je da kada se primjenjuju istodobno s acetilsalicilnom kiselinom, imaju sinergistički antiagregacijski učinak i poboljšavaju kliničke ishode (2).

Iako tiklopidin u Sjedinjenim Američkim Državama ima dvije indikacije za primjenu (ponavljani moždani udar ili TIA kod onih koji ne podnose ili su rezistentni na acetilsalicilnu kiselinu, te prije i nakon stentiranja koronarnih arterija u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom), u praksi se tiklopidin rijetko rabi u zemljama u kojima je dostupan klopidogrel. U većini zemalja tiklopidin se i dalje daje u slučajevima trombotične rezistencije na klopidogrel.

## Klopidogrel

U usporedbi s tiklopidinom velika metaanaliza kliničkih studija i registara sugerira da upotreba klopidogrela dovodi do većeg smanjenja broja neželjenih srčanih štetnih događaja, uz što treba naglasiti i bolju podnošljivost, kao i manje nuspojave (u prvom redu manje gastrointestinalnih i alergijskih nuspojava) (21). Kao i kod primjene acetilsalicilne kiseline, moguća je i pojava rezistencije na klopidogrel. Klopidogrel se primjenjuje jednom na dan.

Djelotvornost novijeg tienopiridina klopidogrela utvrđena je u tri velika istraživanja.

U studiji CAPRIE u koju je bilo uključeno više od dvadeset tisuća bolesnika koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda, ishemijski moždani udar ili im je utvrđena ishemijska bolest perifernih arterija, klopidogrel u dozi od 75 mg/dan uspoređen je s acetilsalicilnom kiselinom, u dozi od 325 mg/dan. Rezultati studije su pokazali da je klopidogrel si-

guran lijek, da je nešto učinkovitiji od acetilsalicilne kiseline i da nema nuspojava koje su opisane u studijama s tiklopidinom (22).

Studija CURE ispitala je značenje klopidogrela pri nestabilnoj angini pektoris radi sprečavanja neželjenih ponovnih ishemijskih događaja (23). Nakon jasnih pozitivnih rezultata ove studije klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom dobio je proširenje indikacije za liječenje akutnoga koronarnog sindroma, koje je do 2009. godine obuhvatilo sveukupni akutni koronarni sindrom (liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta te infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta i nestabilne angine pektoris) koju preporučuju *American Heart Association*, *American College of Cardiology* (24, 25) i *European Society of Cardiology* (19, 20). Preporuke Europskoga kardiološkog društva, koje je prihvatilo i Hrvatsko kardiološko društvo, jesu da klopidogrel trebaju uzimati bolesnici s bilo kojim oblikom akutnoga koronarnog sindroma u akutnoj fazi i u višemjesečnom uzimanju nakon preboljelog akutnoga koronarnog sindroma.

Studija CLARITY-TIMI ispitala je klopidogrel kao dodatnu reperfuzijsku terapiju – trombolizu u infarktu miokarda. Pokazala je da klopidogrel koji se dodaje standardnoj terapiji uz fibrinolitike i acetilsalicilnu kiselinu značajno smanjuje rizik od akutnog reinfarkta miokarda te rizik od smrti u ranome postinfarktnom razdoblju (26).

Studija COMMIT/CCS-2 ispitala je na više od 46.000 bolesnika klopidogrel i metoprolol pri infarktu miokarda. Nađeno je da u bolesnika nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda klopidogrel u kombinaciji sa standardnom terapijom, osobito s acetilsalicilnom kiselinom, značajno smanjuje ranu jednomjesečnu smrtnost nakon preboljelog infarkta (27).

U studijama CLARITY-TIMI i COMMIT/CCS-2 učestalost jakog krvarenja bila je jednaka u skupini koja je liječena klopidogrelom, kao i u onoj kojoj je bio primijenjen placebo.

Na temelju rezultata navedenih studija FDA i EMA odobrile su klopidogrel za liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta koji su podobni za trombolitičku terapiju, što je i u najnovijim Smjernicama Američkoga kardiološkog društva i Europskoga kardiološkog društva (19, 20, 24, 25).

Na temelju navedenoga, nužno je ponoviti jasan zaključak: klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. To se odnosi na infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta i nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta.

Za ostale oblike ishemijske vaskularne bolesti, kao što su stanje nakon preboljelog infarkta miokarda, preboljelog ishemijskoga moždanog udara ili s utvrđenom bolesti perifernih arterija može se također preporučiti liječenje klopidogrelom.

Trenutačne Smjernice Europskoga kardiološkog društva iz 2008. godine za liječenje *akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta* preporučuju "loading" dozu od naj-

manje 300 mg klopidogrela (iako kažu da se sa 600 mg postiže bolja inhibicija aktivnosti trombocita te se preporučuje dati 600 mg), nakon čega se terapija nastavlja sa 75 mg klopidogrela na dan 12 mjeseci kod svih bolesnika bez obzira na vrstu akutnog liječenja (IIa-C) (20). S obzirom na različite mogućnosti liječenja infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta, preporučuje se primjena "loading" doze klopidogrela (najmanje 300 mg, preferira se 600 mg) u slučaju izvođenja primarne perkutane koronarne intervencije (I-C), u slučaju primjene fibrinolitičke terapije u osoba ≤ 75 godina preporučuje se primjena "loading" doze klopidogrela od 300 mg (I-B) i primjena samo doze održavanja (75 mg) u osoba > 75 godina (IIa-B), dok se u slučaju liječenja bez primjene reperfuzijske terapije (konzervativno liječenje) savjetuje primjena oralne doze klopidogrela od 75 mg (I-B).

Smjernice istog Društva iz 2007. godine za liječenje *akutnoga koronarnog sindroma bez perzistentne elevacije ST-segmenta* preporučuju "loading" dozu od 300 mg klopidogrela, a navode da je poželjno dati 600 mg kao "loading" dozu. Doza održavanja je također 75 mg na dan (I-A) (19). Klopidogrel se primjenjuje 12 mjeseci, osim ako ne postoji prekomjerni rizik od krvarenja (I-A). Strategije liječenja uključuju odluku o invazivnom/konzervativnom liječenju, koje ako je invazivno, može biti hitno invazivno ili rano invazivno, a preporuke za primjenu klopidogrela su identične. U Smjernicama se posebno napominje da se u slučaju razmatranja primjene invazivne strategije liječenja može dati "loading" doza klopidogrela od 600 mg kako bi se postigla brža inhibicija funkcije trombocita. Privremeni prekid dvojne antitrombotske terapije (acetilsalicilna kiselina i klopidogrel) unutar prvih 12 mjeseci od inicijalnog događaja ne preporučuje se (I-C), a privremeni prekid terapije zbog jakog krvarenja ili krvarenja opasnog za život ili potrebe za kirurškim zahvatom gdje bi i manje krvarenje moglo uzrokovati teške posljedice (operacija mozga ili kralježnice) obavezan je (IIa-C). Produljeni ili trajni prestanak uzimanja acetilsalicilne kiseline, klopidogrela ili obaju lijekova ne preporučuje se osim u slučaju kliničke indikacije, s time da posebnu pozornost treba posvetiti riziku od povrata ishemijskih događaja (koji ovisi ne samo o početnom stupnju rizika, prisutnosti i vrsti implantiranog stenta nego i o drugim čimbenicima) i o vremenu koje je proteklo od početnog događaja i predloženog vremena prekida terapije (I-C).

Trenutačne Smjernice Američkoga kardiološkog društva iz 2009. godine preporučuju "loading" dozu klopidogrela od 300 do 600 mg za liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta, nakon čega se nastavlja liječenje sa 75 mg na dan (25).

Jedno od važnih pitanja jest koliko bi dugo trebalo nastaviti liječenje klopidogrelom nakon perkutane koronarne intervencije. Trenutačne preporuke su 12 mjeseci, međutim bez definitivnih podataka koji bi poduprli takvu preporuku. Za primjer obrazloženja takvog razmišljanja jedna opservacijska studija pokazala je povećani rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon prestanka uzimanja klopidogrela nakon srednjeg perioda uzimanja od 278 dana (28).

No, premda je klopidogrel učinkovitiji od acetilsalicilne kiseline, njegova je cijena još uvijek značajno viša od cijene acetilsalicilne kiseline. Zato se u nekim zemljama uvrježu je praksa da klopidogrel treba biti rezerviran za onih 10 do 15% bolesnika koji ne mogu uzimati acetilsalicilnu kiselinu zbog gastrointestinalnih i alergijskih nuspojava. Klopidogrel bi mogao također biti indiciran u bolesnika koji su rezistentni na terapiju acetilsalicilnom kiselinom. Ovdje je također važno napomenuti da više vrsta neselektivnih nesteroidnih antireumatika može inhibirati trombocitnu funkciju ovisnu o tromboksanom A-2 s pomoću reverzibilne inhibicije ciklooksigenaze 1. Pri uobičajenim protuupalnim dozama ovi lijekovi inhibiraju trombocitnu aktivnost uvjetovanu ciklooksigenazom za samo 70 do 90% te stoga nisu pogodni za inhibiciju agregacije trombocita. U kliničkim studijama u kojima su ispitivani nesteroidni antireumatiци (indobufen prema acetilsalicilnoj kiselini i triflusal također u odnosu prema acetilsalicilnoj kiselini), nisu se pokazali ekvivalentno potentnima u odnosu prema acetilsalicilnoj kiselini (2, 4).

Naknadne analize rezultata brojnih studija pokazale su da postoji mogućnost interakcije inhibitora protonske pumpe (ponajprije omeprazola, ali u manjoj mjeri i drugih, npr. pantoprazola) uz istodobnu primjenu klopidogrela, u smislu smanjenja učinkovitosti klopidogrela. Unatrag nekoliko godina ovo je pitanje uzrokovalo brojne rasprave, međutim kako ne postoji prospektivna randomizirana studija koja bi ocjenjivala kliničke ishode, i dalje nema jasnog odgovora na ovo pitanje te se prijepor oko istodobne primjene inhibitora protonske pumpe i klopidogrela nastavlja i dalje (29). Najnovije informacije prikazane na Kongresu Europskoga kardiološkog društva 2010. godine u Stockholmu (Švedska) idu u prilog općem konsenzusu da se ipak čini da rezultati ove interakcije nisu očigledni u svakodnevnome kliničkom radu. Smatra se da prijašnja upozorenja o istodobnoj primjeni inhibitora protonske pumpe i klopidogrela, koja su izdala FDA krajem 2009. godine i EMEA sredinom 2009. godine nisu opravdana kliničkim podacima te da većina neželjenih učinaka dolazi iz studija gdje su čimbenici koji nisu pod kontrolom istraživača i ispitanika "zamağilli" ishode. No, i dalje se preporučuje istodobna primjena inhibitora protonske pumpe kod bolesnika koji su na terapiji klopidogrelom samo kod onih bolesnika kod kojih postoji visoki rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

## Prasugrel

Prasugrel je novi tienopiridin treće generacije koji također, poput klopidogrela, ireverzibilno inhibira P2Y<sub>12</sub>-receptor na istome mjestu kao i klopidogrel. Budući da prasugrel ima pojačanu konverziju u aktivan oblik u jetri i da je 5 do 9 puta potentniji od klopidogrela (30), djelovanje mu nastupa 1 sat nakon primjene, a postiže bolju inhibiciju aktivnosti trombocita od 600 mg klopidogrela (31). Prasugrel se primjenjuje jednom na dan.

Nedavno su završene dvije velike studije koje su uspoređivale klopidogrel i prasugrel, studije TRITON-TIMI 38 i PRINCIPLE-TIMI 44. TRITON-TIMI 38 (31) uspoređivala je prasugrel (60 mg "loading" doza, zatim 10 mg na dan) i klopidogrel

grel (300 mg "loading" doza, zatim 75 mg na dan) kod bolesnika kod kojih je učinjena perkutana koronarna intervencija i koji su praćeni 6 do 15 mjeseci. Pokazalo se da je skupina koja je primala prasugrel imala znatno nižu stopu ishemijskih zbivanja u odnosu prema klopidogrelu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, no veću stopu krvarenja. Rezultati ove studije pokazuju da je veća učinkovitost prasugrela prihvatljiva, iako je veća učestalost krvarenja (no učestalost koja se još uvijek smatra prihvatljivom). Analiza bolesnika koji imaju šećernu bolest pokazala je da primjena prasugrela (u odnosu prema klopidogrelu) donosi veću korist u smislu smanjenja učestalosti ishemijskih događaja, no bez povišenja učestalosti TIMI velikih krvarenja te je iz ovih podataka zaključeno da terapija prasugrelom posebno koristi bolesnicima sa šećernom bolesti, u odnosu prema istim takvim bolesnicima koji su liječeni klopidogrelom (32). Prasugrel je odobren za primjenu u Europi od veljače 2009. godine, a od kolovoza 2009. godine njegovu upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama odobrila je FDA, međutim uz upozorenje ("Black box") da prasugrel katkad može uzrokovati fatalno krvarenje.

U studiji PRINCIPLE-TIMI 44 (33) pokazano je da je razina inhibicije agregacije trombocita puno viša kod bolesnika koji primaju prasugrel u odnosu prema onima koji primaju klopidogrel, no u ovoj studiji ostaje otvoreno pitanje, uz višu pojavnost krvarenja, hoće li jača inhibicija agregacije trombocita prasugrelom pokazati stvarno smanjenje broja kliničkih događaja ili drugih poželjnih ishoda.

Također se željno iščekuju i rezultati drugih studija koje su u tijeku, npr. studije TRILOGY na više od 15.000 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, a koja uspoređuje primjenu prasugrela i klopidogrela kod bolesnika kod kojih se ne planira invazivna obrada.

Smjernice Američkoga kardiološkog društva preporučuju davanje "loading" doze prasugrela od 60 mg kod bolesnika s akutnim infarktom s elevacijom ST-segmenta prije perkutane koronarne intervencije ako se ne daje klopidogrel, a doza održavanja je 10 mg (25). U spomenutim Smjernicama Europskoga kardiološkog društva iz 2007. i 2008. godine prasugrel se ne spominje.

## Ostali novi blokatori receptora adenozin-difosfata

U ovoj skupini nalaze se kangrelor i tikagrelor. Intravenska primjena kangrelora djeluje unutar 20 minuta i postiže 85%-tnu inhibiciju funkcije trombocita, dok se lijek AZD 6140 (tikagrelor) primjenjuje peroralno – oba lijeka reverzibilno inhibiraju P2Y<sub>12</sub>-receptor na razini G-proteina. Tikagrelor se primjenjuje dva puta na dan.

Za razliku od klopidogrela i prasugrela koji ireverzibilno blokiraju trombocite, tikagrelor je novi lijek koji je reverzibilni blokator receptora adenozin-difosfata na trombocitima, za što neki smatraju da daje veću fleksibilnost u liječenju, npr. u slučaju promjene tipa liječenja (npr. perkutana koronarna intervencija – aortokoronarno premoštenje), navodeći pritom da tikagrelor pruža veću pouzdanost

učinkovite blokade ovih receptora (zbog genetske varijabilnosti kod nekih bolesnika prisutna je rezistencija na klopidogrel). Dvije studije ispitivale su učinkovitost ovog lijeka, PLATO (34) i PLATO-invasive (35). Studija PLATO kritizirana je zbog toga što se rabila "loading" doza klopidogrela od 300 mg (ne 600 mg), no u kasnijoj studiji bolesnicima je davana "loading" doza klopidogrela od 600 mg, te je kod ovih bolesnika liječenje tikagrelorom imalo slične koristi kao i u sveukupnim rezultatima. Od nuspojava tikagrelora navedena je jedino zaduha, čiji uzrok nije objašnjen, a pojavljivala se znatno češće kod bolesnika koji su primali tikagrelor (iako je bila prisutna, no manje učestalo, i kod onih koji su primali klopidogrel). Zaključeno je da je tikagrelor lijek koji obećava, međutim još nije odobren od strane FDA za primjenu.

Nedavno je objavljena i metaanaliza u kojoj su se uspoređivali učinci prasugrela u odnosu prema tikagreloru kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (36), u kojoj je zaključeno da su i prasugrel i tikagrelor bolji od klopidogrela u akutnome koronarnom sindromu te je pronađena slična učinkovitost i sigurnost primjene prasugrela i tikagrelora. Rezultati ove metaanalize upućuju na to da bi prasugrel mogao biti bolji u smislu zaštitne uloge od tromboze stenta, no uzrokujući istodobno više krvarenja.

## Antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (GP IIb/IIIa-inhibitori)

To je također novija skupina antitrombotičkih lijekova. Mehanizam djelovanja im je inhibicija jednog od trombotičnih integrin-adhezijskih receptora poznatog kao  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 te stoga oni blokiraju zadnji korak aktivacije trombocita i križnog povezivanja s fibrinogenom i von Willebrandovim faktorom (37). Lijekovi iz ove grupe imaju dosta zajedničkih karakteristika. Kao skupina lijekova, povezana je s povišenim rizikom od krvarenja, rijetko fatalnog, no osobito na mjestu arterijskog pristupa prilikom kateterizacije srca. Svi, no najviše abciximab, mogu uzrokovati rijetku, ali tešku trombocitopeniju. Svi se primjenjuju uz istodobnu primjenu nefrakcioniranog heparina ili heparina male molekularne težine te se svi primjenjuju intravenski. Klinička ispitivanja peroralnih GP IIb/IIIa-inhibitora dala su negativne rezultate u velikim studijama te nisu odobreni za upotrebu.

Intravenska primjena GPIIb/IIIa pokazala je vrlo dobar učinak na smanjenje agregacije trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i nakon intervencija na koronarnim arterijama (perkutana transluminalna koronarna angioplastika i/ili nakon postavljanja stenta). Posljednjih godina u više kliničkih studija ispitivana je njihova peroralna učinkovitost pri akutnome koronarnom sindromu. Metaanaliza tih studija koja je obuhvaćala više od četrdeset tisuća bolesnika pokazala je da je peroralna primjena antagonista glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (ksemilofibana, erbofibana, sibrafibana i lotrafibana) neučinkovitija od primjene acetilsalicilne kiseline u smanjenju

smrtnosti u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (38).

Važno je naglasiti da se smatra kako bi ova skupina lijekova mogla pružiti dodatne korisne učinke kada se primjenjuju uz ostale antiagregacijske i trombolitičke lijekove, što je posebno važno kod visokorizičnih bolesnika predviđenih za perkutanu koronarnu intervenciju. U osnovi ovog razmišljanja je ideja da bi se maksimalna inhibicija aktivnosti trombocita mogla postići istodobnom primjenom acetilsalicilne kiseline, klopidogrela i GP IIb/IIIa-inhibitora. Međutim, smatra se da bi visoke doze svih triju lijekova uz antiagregacijsku terapiju trebale biti rezervirane za visokorizične bolesnike s akutnim koronarnim sindromom kod kojih će se učiniti perkutanu koronarnu intervenciju, ponajprije zbog povišenog rizika od krvarenja (39).

Glavni nedostatak ovih lijekova jest što su još uvijek vrlo skupi, znatno skuplji od ostalih lijekova opisanih u ovom radu.

Međutim, unatoč tomu, danas se primjenjuju 3 lijeka iz te skupine: abciximab, tirofiban i eptifibatid. Danas se smatra da ovi lijekovi imaju glavnu ulogu kod visokorizičnih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (posebno onih kod kojih se planira hitna perkutanu koronarnu intervenciju) i kod primarne perkutane koronarne intervencije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta.

Preporuke Američkoga kardiološkog društva i Europskoga kardiološkog društva o tome kada i koji od ovih lijekova primijeniti razlikuju se.

Smjernice Europskoga kardiološkog društva za liječenje akutnoga koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (19) preporučuju primjenu GP IIb/IIIa-inhibitora kod bolesnika srednjeg do visokog rizika, osobito u onih koji imaju povišene razine troponina, depresiju ST-segmenta ili šećernu bolest, i to eptifibatida ili tirofibana za početno rano liječenje kao dodatak uz peroralnu antitrombotsku terapiju (IIa-A). Odabir kombinacije antitrombotskih lijekova i antiagregacijskih treba učiniti s obzirom na rizik od ishemijskih događaja i krvarenja (I-B); kod bolesnika koji su u početnoj fazi liječenja primili eptifibatid ili tirofiban prije angiografije treba nastaviti primjenu istog lijeka tijekom i nakon perkutane koronarne intervencije (IIa-B). Kod visokorizičnih bolesnika kod kojih nije započeto liječenje GP IIb/IIIa-inhibitorima, a kod kojih će se učiniti primarna perkutanu koronarnu intervenciju, preporučuje se primjena abciximaba neposredno nakon angiografije (I-A), dok za primjenu eptifibatida ili tirofibana u ovim okolnostima postoji manje dokaza o korisnosti (IIa-B). Preporučuje se GP IIb/IIIa-inhibitore kombinirati s antiagregacijskim (I-A). Bivalirudin se može rabiti kao alternativa GP IIb/IIIa-inhibitorima plus nefrakcionirani/niskomolekularni heparin (IIa-B). Kada je odranije poznata anatomija i planira se učiniti primarnu perkutanu koronarnu intervenciju unutar 24 sata uz uporabu GP IIb/IIIa-inhibitora, najsigurniji dokazi govore u prilog primjeni abciximaba (IIa-B).

Kod bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta kod kojih će se učiniti primarna perkutanu koronarnu intervenciju preporučuje se primjena abciximaba

(IIa-A), tirofibana (IIb-B) ili eptifibatida (IIb-C) (20).

Nedavno je napravljena metaanaliza koja je uključila 6 randomiziranih studija i uspoređivala učinke različitih GP IIb/IIIa-inhibitora (abciximab, tirofiban i eptifibatid) kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta kod kojih je učinjena primarna perkutanu koronarnu intervenciju (40). Zaključeno je da su rezultati svih studija slični, osobito što se tiče usporedbe abciximaba i drugih dvaju lijekova čije su molekule znatno manje, i to u angiografskim, elektrokardiografskim i kliničkim ishodišta.

## Kombinacijsko liječenje

Kombinacija različitih antiagregacijskih lijekova pri aterosklerotskoj bolesti mogla bi biti učinkovitija od pojedinačne terapije zbog različitih mehanizama djelovanja na agregaciju trombocita. Nekoliko studija proučavalo je učinak primjene kombinacije antitrombotičnih lijekova u akutnoj fazi koronarne bolesti: studije CURE (23) i COMMIT (27) pri visokom riziku od aterosklerotičke bolesti (CHARISMA study) (41) ili pri perifernoj arterijskoj bolesti (studija CASPAR – u tijeku) ili pri atrijskoj fibrilaciji (studije ACTIVE W i A) (42, 43). Studija CURE (23) proučavala je primjenu kombinacije klopidogrela i acetilsalicilne kiseline u odnosu prema samoj acetilsalicilnoj kiselini kod bolesnika s NSTEMI te je pokazala korisnost takve kombinacije, budući da su nakon prosječno 9 mjeseci terapije na svakih 1.000 bolesnika izbjegnuta 23 kardiovaskularna događaja, no uz pojavu 10 velikih krvarenja. Studija CHARISMA (41) pokazala je da se upotrebom klopidogrela i acetilsalicilne kiseline u usporedbi s upotrebom samo acetilsalicilne kiseline na svakih 1.000 bolesnika liječenih u prosjeku 28 mjeseci izbjegava dodatnih 5 kardiovaskularnih događaja i uzrokuju 3 teška krvarenja (44). Nedavno je objavljen i sistematski pregled rezultata velikih studija, posebice na temelju studije CURE (23), koji pokazuje da je upotreba kombinacije klopidogrela i acetilsalicilne kiseline povezana sa smanjenjem rizika od kardiovaskularnih događaja u odnosu prema upotrebi samo acetilsalicilne kiseline kod bolesnika s akutnim NSTEMI, dok su u slučaju studije CHARISMA (41) dokazi o korisnosti primjene kombinacije prisutni, no gotovo poništeni mogućim štetnim učincima (krvarenja).

Nedavno je završena i studija CURRENT OASIS 7 (45) koja je uspoređivala različite sheme doziranja klopidogrela i acetilsalicilne kiseline kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih je planirana rana invazivna obrada, međutim iako je prikazan dio rezultata na kongresima, oni još nisu službeno objavljeni.

Od nekoliko studija koje su u tijeku (CASCADE, CASPAR, MIRROR, SPS3 i FASTER) posebno se izdvaja studija FASTER koja ispituje upotrebu kombinacija: acetilsalicilna kiselina i klopidogrel prema acetilsalicilnoj kiselini i simvastatin prema acetilsalicilnoj kiselini, klopidogrel i simvastatin kod moždanog udara i TIA-a.

Danas se smatra da je dvojna antitrombotska terapija (acetilsalicilna kiselina i tienopiridin) potrebna mjesecima

ili čak godinama nakon postavljanja stenta u koronarne arterije ili akutnoga koronarnog sindroma. Poznato je i da prerani prestanak ili privremeni prekid takve terapije znači veći rizik od pojave tromboze stenta kod ovih bolesnika. Pokazalo se da je primjena dvojne antitrombotske terapije učinkovitija od kombinacije acetilsalicilne kiseline i oralnog antikoagulansa u sprečavanju kardiovaskularnih događaja nakon postavljanja stenta te je trenutačno preporučeni način liječenja nakon perkutane koronarne intervencije. Treba imati na umu da u usporedbi kada bolesnik uzima samo acetilsalicilnu kiselinu, ako bolesnik dobiva dvojnu terapiju, relativni rizik od krvarenja je 1,47 (95% CI 1,3-1,7). U vrijedećim Smjernicama preporuke o ovom aspektu liječenja trenutačno su vrlo oskudne ili ih nema.

Kod nekih bolesnika s kardiovaskularnim bolestima postoji potreba za istodobnom primjenom trojne antitrombotske terapije, koja uključuje primjenu dvojne antitrombotske terapije (acetilsalicilne kiseline i tienopiridina, najčešće klopidogrela) i peroralnog antikoagulansa. Takav slučaj najčešći je kod bolesnika koji su preboljeli akutni koronarni sindrom i/ili kod kojih je učinjeno stentiranje koronarnih arterija, a kod kojih je indicirana primjena peroralne antikoagulantne terapije (npr. bolesnici s atrijskom fibrilacijom, mehaničkim srčanim zaliscima ili venskom tromboembolijskom bolesti). Kod takvih bolesnika odluka o primjeni trojne antitrombotske terapije donosi se na temelju pažljive procjene svakog slučaja, uzimajući u obzir povišenu učestalost krvarenja u odnosu na oskudniju antitrombotsku

terapiju, dok s druge strane prekidanje dvojne ili trojne antitrombotske terapije kod takvih bolesnika povećava učestalost tromboze stenta, moždanog udara i drugih tromboembolijskih događaja. Iako nema puno preporuka vezanih uz ovu temu, u Smjernicama Europskoga kardiološkog društva za liječenje *infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta* daju se neke preporuke (20) u dijelu koji govori o dugoročnom liječenju. Primjena peroralnog antikoagulansa uz postizanje odgovarajućih vrijednosti INR-a (2-3) preporučuje se kod bolesnika kod kojih postoji klinička indikacija za njegovu primjenu (npr. atrijska fibrilacija, tromb u lijevom ventrikulu, mehanički srčani zalistak; I-A) te kao dodatak niskim dozama acetilsalicilne kiseline (75 do 100 mg) kod bolesnika kod kojih postoji visoki rizik od tromboembolijskih događaja (IIa-B). Primjena peroralne antikoagulantne terapije preporučuje se i u sljedećim slučajevima: kao dodatak acetilsalicilnoj kiselinu i klopidogrelu (nedavno ugrađeni stent uz prisutnost indikacije za primjenu peroralnog antikoagulansa, IIb-C) i kao dodatak klopidogrelu ili acetilsalicilnoj kiselinu (nedavno ugrađeni stent uz prisutnost indikacije za primjenu peroralnog antikoagulansa, ali povišen rizik od krvarenja, IIb-C), međutim naglašava se kako će u slučaju da je potrebna dugotrajnija primjena peroralne antikoagulantne terapije primjena "bare-metal stenta" u odnosu prema primjeni stenta koji izlučuje lijek izložiti bolesnika koji prima trojnu antikoagulantnu terapiju kraćem trajanju takve terapije, i, posljedično, manjem riziku od krvarenja.



## Literatura

1. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. TAYLOR DW, BARNET HJ, HAYNES RB i sur. Low dose and high dose of acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized and controlled trial. *Lancet* 1999;355:1295-305.
4. PATRONO C, COLLIER B, DALEN JE i sur. Platelet active drugs: The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
5. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
6. RIDKER PM, MANSON JE, GAZIANO JM i sur. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-9.
7. HAYDEN M, PIGNONE M, PHILLIPS C i sur. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
8. STEINHUBL SR, BHATT DL, BRENNAN DM i sur. CHARISMA Investigators: Aspirin to prevent cardiovascular disease: The association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150(6):379-86.
9. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(6):396-404.
10. McNAMARA RL, TAMARIZ LJ, SEGAL JB i sur. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-33.
11. PEARSON TA, BLAIR SN, DANIELS SR i sur. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases; American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
13. ESPES 2 Group. European Stroke Prevention Study. 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci.* 1997;15(suppl):S1-77.
14. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
15. CHEN Z, SANDERCOCK P, PAN H i sur. Indications for early aspirin use in acute ischaemic stroke. A combined analysis of 40,000 patients from Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000;31:1240-9.
16. JUUL-MOELLER, S, EDWARDSON N, JAHNMATZ B i sur. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
17. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
18. FOX K, GARCIA MA, ARDISSINO D i sur. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
19. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-660.
20. Van de WERF F, BAX J, BETRIU A i sur. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
21. BHATT DL, BERTRAND ME, BERGER PB i sur. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
22. CAPRIE Steering Committee. A Randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemia events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-39.
23. CURE Study Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
24. ANTMAN EM, HAND M, ARMSTRONG PW i sur. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society; endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.
25. KUSHNER FG, HAND M, SMITH SC Jr i sur. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2205-41.

26. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM i sur. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
27. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
28. HO PM, TSAI TT, WANG TY i sur. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.
29. HENNEKENS CH, DEMETS D. The need for large-scale randomized evidence without undue emphasis on small trials, meta-analyses, or subgroup analyses. *JAMA* 2009;302(21):2361-2.
30. WIVIOTT SD, ANTMAN EM, WINTERS KJ i sur. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-73.
31. 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.
32. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ i sur. TRITON-TIMI 38 Investigators: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118(16):1626-36.
33. WIVIOTT SD, TRENK D, FRELINGER AL i sur. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116(25):2923-32.
34. 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.
35. CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S i sur. PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators: Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-93.
36. BIONDI-ZOCCAI G, LOTRIENTE M, AGOSTONI P i sur. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 Sep 7. [Epub ahead of print]
37. MEADOWS TA, BHATT DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-75.
38. CHEW DP, BHATT DL, SAPP EJ i sur. Increased mortality with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
39. KASTRATI A, MEHILLI J, NEUMANN FJ i sur. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-8.
40. De LUCA G, UCCI G, CASSETTI E i sur. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(18):1668-73.
41. BHATT DL, FOX KAA, HACKE W i sur. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
42. ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
43. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG i sur. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-78.
44. KELLER TT, SQUIZZATO A, MIDDELDORP S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005158.
45. MEHTA SR, BASSAND JP, CHROLAVICIUS S i sur. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156(6):1080-1088.e1.

**Adresa za dopisivanje:**

Prof. dr. sc. Mijo Bergovec, dr. med.  
 Zavod za bolesti srca i krvnih žila  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KB Dubrava  
 10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6  
 e-mail: mijo.bergovec@usa.net

**Primljeno / Received**

20. 10. 2010.  
 October 20, 2010

**Prihvaćeno / Accepted**

1. 11. 2010.  
 November 1, 2010