

Medikamentozna terapija nakon akutnog koronarnog događaja

Svetlana Petrović Nagorni¹, Snežana Ćirić Zdravković^{1,2}, Dragana Stanojević¹

¹ Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Sažetak Sekundarna prevencija podrazumeva terapiju nakon ireverzibilnog gubitka funkcije kao što je infarkt miokarda ili posle revaskularizacione terapije. Cilj je nastavak borbe protiv faktora rizika: prevencija nastanka novih koronarnih događaja; povećano preživljavanje i prevencija iznenadne srčane smrti. Mere podrazumevaju: redukciju koronarnih faktora rizika, opšte i nefarmakološke mere lečenja; farmakološko lečenje; revaskularizaciju miokarda; identifikaciju i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju anginu pectoris. Sekundarna prevencija podrazumeva primenu pravila **ABCDE**: **A** – antiagregaciona terapija; ACE inhibitori; **B** – beta-blokatori; blood pressure (krvni pritisak) regulacija; **C** – kolesterol (lečenje statinima); cigarete; **D** – dijeta, diabetes mellitus; **E** – edukacija, exercise (vežbanje).

Cljučne reči: sekundarna prevencija, farmakološka terapija, pravilo ABCDE

Sekundarna prevencija predstavlja terapijske mere zbog ireverzibilnog gubitka funkcije nakon infarkta miokarda (IM), ili posle bilo koje revaskularizacione terapije¹. Ubrajaju se i stanja nakon cerebrovaskularnog inzulta (CVI) ili reverzibilnog događaja tipa transitornog ishemijskog ataka (TIA).

CILJ sekundarne prevencije je:

- nastavak borbe protiv faktora rizika (produžetak primarne prevencije);
- prevencija nastanka novih koronarnih događaja;
- povećano preživljavanje;
- prevencija iznenadne srčane smrti².

Pitanje je da li treba razdvajati primarnu i sekundarnu prevenciju jer su prisutni zajednički faktori rizika, a često je i medikamentozna terapija istovetna.

Sekundarna prevencija je neophodna, jer je usmerena ka pacijentima sa visokim kardiovaskularnim rizikom: preležan infarkt miokarda sa simptomatskom srčanom insuficijencijom (SI); stanja nakon preležanog infarkta miokarda sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore; stanja nakon by pass operacije ili perkutane koronarne intervencije (PCI); nakon šloga ili tranzitornog ishemijskog ataka.

Sekundarna prevencija je veoma važna, jer je u odsustvu dalje terapije procenat spontanih smrti jako visok¹.

Sekundarna prevencija podrazumeva:

- redukciju koronarnih faktora rizika;
- opšte i nefarmakološke mere lečenja (promena načina života);
- farmakološko (medikamentozno) lečenje;

- revaskularizaciju miokarda (balon dilatacija – PT-CA; aortokoronarna by pass hirurgija – CABG);
- identifikacija i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju angina pectoris (anemija, hipertireoza, groznica, infekcija, depresija)².

Farmakološka terapija

Nakon preležanog infarkta miokarda postavlja se pitanje šta je poželjan farmakološki efekat.

- Antiaterogeni efekat (pokazuju ACE inhibitori, beta-blokatori, statini, riblje ulje).
- Stabilizacija plaka sa prevencijom rasta i rupture koronarnog plaka (ACE inhibitori, statini).
- Efekta inhibicije trombocita koji u slučaju ruptur plaka može prevenirati trombotične sekvele kao što je reinfarkt miokarda (acetil saliciln.kis., klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin).
- Miokardna protekcija u smislu prevencije dilatacije komora (remodelovanje) sa posledičnim oštećenjem pumpne funkcije ili iznenadnom srčanom smrću (ACE inhibitori, beta-blokatori).

Zbog svih svojih farmakoloških efekata ovi medikamenti se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji¹.

Statini

Najefikasniji lekovi za snižavanje serumskog holesterola su statini. Međutim, dokazano je da nastaje obnavljanje endotelne funkcije i pre značajnog sniženja nivoa serumskog holesterola, što ukazuje da statini pokazuju

dotadne efekte na endotelnu funkciju nezavisno od redukcije holesterola³.

Uloga statina je višestruka:

- poboljšava endotelnu funkciju povećanjem bioraspoloživosti azotmonoksida;
- olakšava re-endotelizaciju;
- stabilizuje plak redukcijom lipida, makrofaga i proteolitičnih enzima;
- normalizuje fibrinolitičku aktivnost povećavajući ispoljavanje tkivnog tipa plazminogen aktivatora;
- smanjuje oksidativni stres;
- smanjuje nivo inflamatornih markera;
- inhibira agregaciju trombocita;
- pokazuje antikoagulantne efekte;
- smanjuje aktivnost tkivnog faktora, što dovodi do poremećaja kaskade koagulacije krvi.

Presudna uloga statina u smanjenju koronarnih događaja i snižavanju totalnog mortaliteta dokazana je brojnim studijama. HEART Protection Study je pokazala da je suština problema u sastavu aterosklerotičnog plaka i da je to važnije nego sama protruzija plaka u lumen koronarne arterije. Statini menjaju sastav aterosklerotičnog plaka u smislu smanjenja lipidne osnove i zadebljanja fibrozne kape. To dovodi do stabilizacije i zadebljanja fibrozne kape. To dovodi do stabilizacije plaka, tj. manje je sklon rupturi ili erozijama i posledičnoj aterosklerozi koja je uzrok akutnom koronarnom događaju.

Po broju spašenih bolesnika u sekundarnoj prevenciji na 100 lečenih pacijenata, statini su isplativiji i vredniji od drugih grupa lekova⁴.

Mnogobrojne studije dokazuju značaj statina u lečenju i prevenciji koronarnih događaja. LIPS studija je ukazala da pacijenti koji su imali interventnu revaskularizaciju (PTCA sa implantacijom stenta) uz statin imaju manje vaskularnih događaja nego oni samo sa interventnom revaskularizacijom bez statina⁵. CARE studija sa 4159 pacijenata, sa normalnim vrednostima holesterola i AIM, pratila je 5 godina pacijente sa 40 mg pravastatina. Broj fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja je 10,2 % u grupi sa statinom, dok je u kontrolnoj placebo grupi 13,2 %⁶. 4S studija je obuhvatila 4444 pacijenata sa hiperholesterolemijom i anamnezom AMI ili APS. Pacijenti su praćeni 5, 4 godina sa 20 mg simvastatina ili placebo. Mortalitet u placebo grupi je 12 %, a u grupi sa simvastatinom 8 %^{7,8}.

Antitrombocitni lekovi

Ishemijska bolest srca podrazumeva prisustvo ateroskleroze i tromboze. Tromb nastaje kao posledica poremećenog odnosa između protrombotskih i antitrombotskih mehanizama, koji deluju na endotel krvnih sudova. U osnovi je prisutno mehaničko oštećenje krvnog suda (ateroskleroza), uz kasniju aktivaciju trombocita, antifibrinskih i prokoagulantnih faktora. Nastaje oštećenje endotela što dovodi do poremećaja vazoregulacije (vazokonstrikcija). Zbog svojih svojstava athezije, aktivacije i agregacije, trombociti imaju najvažniju ulogu u formiranju tromba². Okidači za aktivaciju trombocita su tromboxan A₂, epinefrin, kolagen i adenzin difosfat (ADP). Velika meta-analitička studija (The Anti-

thrombotic Therapy Trialists'-ATT), gde je analizirano 287 studija objavljenih od 1997. godine sa 135 000 pacijenata, bavila se upoređivanjem antitrombocitne terapije i placebo terapije. Kod 77 000 pacijenata poređena su dva antitrombocitna leka. Antitrombocitna terapija je redukovala 22 % (p=0,0001) u odnosu na iznenadnu srčanu smrt, nefatalni cerebrovaskularni insult ili nefatalni infarkt miokarda⁹.

Antiagregacioni lekovi deluju:

- blokadom enzima ciklooksigenaze (acetil-salicilna kiselina);
- inhibicijom fosfodiesteraze (dipiridamol); inhibicijom ADP (tiklopidin, klopidogrel);
- blokadom trombocita IIb/IIIa (abciximab; tirofiban)².

ASPIRIN je jedan od najstarijih lekova. Otkriven i korišćen od strane starih Grka još u petom veku. Godine 1828. u Nemačkoj je izolovana aktivna supstanca. Poseđuje analgetski i anti-inflamatorni efekat, ali za kardiologiju je važan njegov antiagregacioni efekat. Brojne studije dokazuju značaj aspirina. 3000 pacijenata sa stabilnom anginom pectoris u toku praćenja efekta aspirina ukazalo je na smanjenje nastanka nepovoljnih kardiovaskularnih događaja za 33 %¹⁰. Studija sa 2368 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i 8586 nedijabetičara u periodu od 5 godina pokazala je da su povoljni efekti aspirina izraženiji kod dijabetičara nego nedijabetičara¹¹.

KLOPIDOGREL je moćan antiagregacioni preparat. CAPRIE studija je pratila 19 185 pacijenata sa preležanim IM, šlogom ili perifernom arterijskom bolešću, u periodu od 18 do 21 meseca. Prisutna je redukcija od 8,7 % u odnosu na novi vaskularni događaj ili iznenadnu srčanu smrt (p= 0,043). Meta-analiza 4 studije (22656 pacijenata sa visokim rizikom od vaskularnih događaja) pokazala je da klopidogrel ima značajnu prednost u odnosu na aspirin u sekundarnoj prevenciji CVI, AIM i ponovnih hospitalizacija uz najmanje prateće komplikacije (gastrointestinalna krvarenja), ali je povećana incidenca neutropenija, raša i dijareje (do 1 %)¹². CURE studija je pokazala da je kombinacija klopidogrela i aspirina efikasnija od davanja samo aspirina. Klopidogrel je značajno skuplji lek, a efekti nisu toliko značajno bolji da bi se klopidogrel uključio u rutinsku terapiju umesto aspirina¹³. Zbog značaja ove grupe lekova, pratećih neželjenih efekata i pojave rezistencije na poznate preparate otkriveni su novi antiagregacioni lekovi.

TIKAGRELOR je noviji moćan antiagregacioni lek. Nakon akutnog koronarnog događaja kombinuje se sa acetylsalicilnom kiselinom, izuzev ako je to specifično kontraindиковano. Tikagrelor je primarno supstrat CYP3A4 i blagi inhibitor CYP3A4. Takođe, lek je supstrat P-gp i slab inhibitor P-gp. Tikagrelor je selektivni antagonist receptora adenzin difosfata (ADP) koji deluje na ADP receptor P2Y₁₂ i koji sprečava aktivaciju i agregaciju trombocita posredovanu sa ADP. PLATO studija je uključivala 18624 pacijenta sa akutnim infarktomiokarda, koji su u nastavku terapije dobili tikagrelor (2x90mg) i ASA. Rezultati ukazuju da je tikagrelor superiorniji od klopidogrela koji se primenjivao u dozi od 75 mg na dan. U ranom period praćenja do mese dana apsolutno smanjenje rizika (ARR) je 1 %, a relativno smanjenje ri-

zika (RRR) 12 %. Nakon godinu dana praćenja ARR je 1,9 %, a RRR 16 %. Kombinovani ukupni cilj efikasnosti i bezbednosti (KV smrt, moždani udar, ukupna veća krvarenja) u PLATO studiji ukazuje da korist od efikasnosti leka tikagrelor u poređenju sa klopidogrelom nije umanjeno događajima sa većim krvarenjem (ARR 1,4 %; RRR 8 %; HR 0,92; $p=0,0257$) tokom perioda od 12 meseci posle akutnog koronarnog događaja¹⁴.

PRASUGREL ima deset puta jaču aktivnost od klopidogrela. Manji je broj ne-respondera i brži je efekat. TRITON-TIMI studija sa 13608 pacijenata sa preležanim infarktom miokarda i urađenim PCI i sa terapijom 60 mg prasugrela u AIM, a zatim 10 mg dnevno ili tbl klopidogrel 300 mg u jednoj dozi, a zatim 75 mg. U odnosu na novi koronarni događaj ili iznenadnu srčanu smrt rezultat kod klopidogrela je 12,1 % u odnosu na 9,9 % u pacijenata sa prasugrelom¹⁵. Problem su značajna gastrointestinalna krvarenja.

Novi preparati **AZD 6140 i cangrelor** se za sada neće koristiti u sekundarnoj prevenciji (intravenska primena). Nisu zaživeli u rutinskoj primeni¹⁵.

Dipiridamol se ne preporučuje kao antiagregacioni preparat jer pogoršava naporom izazvanu miokardnu ishemiju; tiklopidin se u kardiologiji danas značajno manje koristi zbog brojnih neželjenih efekata, posebno ozbiljne neutropenije i raša po koži¹⁶.

Preporuka

Antitrombocitnu terapiju treba započeti što ranije po postavljanju dijagnoze koronarne bolesti.

- Dnevna doza ASA od 75 mg do 325 mg (u USA dnevna doza 81 mg; 162 mg; 325 mg. U Evropi doze su 75 mg, 150 mg i 300 mg).
- ASA je lek prvog izbora i zamenjen je drugim lekom samo ako postoji prava senzitivnost na aspirin ili nepoželjni efekti ASA.
- Blokatori GP IIb/IIIa receptori se ne preporučuju kao rutinski trombocitni lekovi.
- Nakon akutnog koronarnog događaja klopidogrel se daje u dozi od 75 mg uz ASA od 75 do 325 mg do 12 meseci u zavisnosti od načina zbrinjavanja AIM.
- Kod neadekvatnog odgovora na klopidogrel uključuje se tikagrelor 2x90 mg.
- Kod pacijenata sa implantiranim DES (drug eluting stents) klopidogrel se daje u dozi od 75 mg zajedno sa ASA 6–12 meseci. Kada je implantiran BAR (bare metal stents) kombinacija se daje najmanje 4 nedelje.

Ace inhibitori

Neurohormon AT2 igra važnu ulogu u nastanku koronarne ateroskleroze različitim mehanizmima: AT2 utiče na endotelnu funkciju, jer je potentan vasopresor. Izaziva migraciju glatkomišićnih ćelija i aktivira makrofage i utiče na agregaciju trombocita. AT2 se stvara u plućima od AT1 preko ACE. Inhibicija ACE dovodi do usporavanja koronarne ateroskleroze i na taj način prevenira nastanak koronarnih događaja¹⁷.

Nekoliko velikih ozbiljnih studija bavilo se efikasnošću ACE inhibitora u pacijenata sa preležanim IM.

Problem predstavlja vreme započinjanja terapijom ACE inhibitorima u odnosu na AIM. U nekim studijama terapija je započinjana 24 sata nakon IM, u drugim nekoliko nedelja ili meseci nakon IM. Uloga ACE inhibitora u sekundarnoj prevenciji najbolje se dokazuje rezultatima HOPE studije. Pacijenti (9297) su bili sa visokim rizikom za KV događaje, stariji od 55 godina, uz prisutvo dijabetesa i najmanje još jednog faktora rizika, ali bez srčane insuficijencije. Dokazano je da 10 mg ramiprila dovodi do zaustavljanja ili usporavanja procesa ateroskleroze. Četvorogodišnje praćenje je pokazalo da pacijenti koji su dobijali ramipril pokazuju 16 % redukcije srčane smrti u odnosu na placebo grupu (10 %). Kod iznenadne srčane smrti redukcija je kod pacijenata sa ramiprilom 22 %¹⁸. Analiza dveju studija HOPE i MICRO-HOPE pokazuje značajnu korist ramiprila na KV događaje i na usporavanje nefropatije kod 3577 pacijenata sa diabetes mellitus-om. Efekat u prevenciji KV komplikacija je veći nego u lečenju arterijske hipertenzije¹⁷.

Sistemski pregled studija SAVE, AIRE, TRACE i SOLVD studije pacijenata sa SI pokazuje signifikantnu redukciju svih srčanih uzroka smrti na 15 % u odnosu na kontrolnu grupu (11 %) – jednogodišnje praćenje. Četvorogodišnje praćenje pokazuje redukciju srčane smrti za 20 %, za ponovni IM ili ponovne hospitalizacije u 28 % slučajeva^{17,19}.

PREPORUKA za primenu ACE inhibitora:

- pacijenti sa APS, sa HTA uz disfunkciju leve komore ili sa SI;
- pacijenti sa AKS, HTA i SI;
- svi pacijenti nakon AIM, naročito infarkt prednjeg zida sa disfunkcijom LK;
- anamneza o preležanom IM i EF manjom od 50 %;
- pacijenti sa AKS i dijabetesom.

Beta-blokatori (BB)

Terapija beta-blokatorima donosi veliku korist pacijentima koji su preležali IM i imaju stabilnu AP. Značaj je ne samo u kontroli simptoma, već u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. BB smanjuju miokardni zahtev za kiseonikom smanjujući srčanu frekvencu i miokardnu kontraktilnost i redukujući adrenergičku aktivnost. To smanjuje nivo slobodnih masnih kiselina i menja miokardni metabolizam preuzimanja glikoze. Ovi mehanizmi stabilizuju koronarni plak i preveniraju njegovu rupturu. Meta-analiza 31 studije sa 24974 pacijenata dokazala je da dugotrajna upotreba BB dovodi do redukcije mortaliteta za 23 %. BB spašavaju 12 pacijenata na 1000 tretiranih BB¹⁷.

Svi noviji BB imaju svoje mesto u sekundarnoj prevenciji. Studije CHRISTMAS(20), CAPRICORN(21), PRECISE pokazale su ogroman značaj beta-blokatora karvedilola (kombinovani beta i alfa blokator) kod bolesnika sa hiberniranim miokardom, sa disfunkcijom leve komore i sa SI od II-IV NYHA funkcionalne grupe. To je otvorilo vrata za široku upotrebu BB.

PREPORUKE za upotrebu BB:

- inicijalna terapija kod pacijenata sa APS i prethodnim IM;
- kod pacijenata sa APNS i preležanim IM;
- kod pacijenata sa AIM i tahiaritmijom;

- kod stabilnih simptomatskih bolesnika sa SI, ali bez retencije tečnosti².

Blokatori receptora angiotenzina II

U sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca ovi lekovi nisu pokazali prednost u odnosu na inhibitore ACE. Studije OPTIMAAL i ELITE II nisu dokazale efikasnost i prednost losartana u odnosu na ACE inhibitor captopril¹⁷. VALIANT studija je rađena sa valsartanom u prevenciji restenoza kod bolesnika koji su lečeni implantacijom stenta i to sa kompleksnim koronarnim lezijama. Na 250 bolesnika pokazano je 50 % redukcije restenoze unutar stenta i za 58 % manje koronarnih reintervencija²². Ovi lekovi se preporučuju umesto ACE inhibitora kada se oni zamenjuju zbog angioedema ili kašlja. Mogu se dati pacijentima sa kompleksnim lezijama na koronarnim arterijama, lečenim implantacijom endovaskularnih proteza (stent).

Nitrati i antagonisti kalcijuma

Zajedno sa beta-blokatorima, nitrati i antagonisti kalcijuma predstavljaju glavne lekove za kontrolu simptoma u stabilnoj angini pectoris. Ova grupa lekova ne koriste se u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, sem amlodipina²³. GISSI-3 studija pokazala je da nitrate ne treba koristiti u prevenciji, jer ne smanjuju mortalitet niti nove koronarne događaje¹⁷.

Oralna antikoagulantna terapija

Ova grupa lekova može se koristiti u sekundarnoj prevenciji, ali mnogobrojne studije posebno ASPECT-2 i WARIS-2 rađene na 4623 pacijenta, dokazuju da nema mesta za njihovu široku upotrebu i potiskivanje aspirina u prevenciji. Ove studije su ukazale da ima mesta zajedničkoj upotrebi aspirina i antikoagulantne terapije i da dolazi do redukcije smrtnog ishoda i reinfarkta miokarda u 32 % slučajeva, uz veliki rizik od ozbiljnih krvarenja¹⁷.

PREPORUKE za upotrebu OAT u sekundarnoj prevenciji su:

- sekundarna prevencija IM kod postinfarktne bolesti koji ne mogu da uzimaju ASA;
- bolesnici sa perzistentnom fibrilacijom pretkomora (FA);
- bolesnici sa trombom u levoj komori;
- bolesnici sa velikim segmentnim ispadima u kontraktilitetu (aneurizma) i loša EF %;
- bolesnici sa paroksizmalnom FA.

Hormonska supstituciona terapija kod žena

Studije HERS II i WOMENS's Health Initiative su ukazale na negativne rezultate u sekundarnoj prevenciji, te se ovi lekovi ne koriste u te svrhe²⁴.

Antioksidansi

Upotreba ovih preparata nije dokazala značaj u sekundarnoj, kao ni u primarnoj prevenciji²⁵.

Revaskularizacija miokarda

Sekundarna prevencija je nezamisliva bez perkutanih interventnih procedura (PTCA) i hirurške intervencije (aorto-koronarni by-pass).

PTCA su usavršene primenom novijih generacija endovaskularnih proteza-drug eluting stentova (DES) koji služe kao osnova za lagano oslabađanje farmakološki aktivnih supstanci koje deluju na ćelijski ciklus u smislu blokiranja ekscesivne proliferacije intime (jedan od mehanizama restenoze). Time je značajno smanjena ova komplikacija²⁶. Zbog ekonomskih razloga ovi stentovi se koriste kod visoko rizičnih lezija za restenozu (mali kalibar krvnog suda, lezija kod dijabetičara, bifurkacione lezije).

Koronarna hirurgija je napredovala u smislu dalje redukcije operativne smrtnosti i perioperativnih komplikacija, kao i prolongiranja prohodnosti bypass graftova širom primenom arterijskih umesto venskih graftova. Rade se i hirurgije na kucajućem srcu.

Druge bolesti i stanja koje mogu uticati na koronarnu bolest

Pored anemije, hipertireoze i infekcije, posebno mesto zauzima DEPRESIJA. Dokazano je postojanje veze između depresije i loše prognoze, kao i rizik od društvene izolacije. Potreban je povratak svakodnevnim poslovima, i u porodici i na poslu; uspostavljanje normalne polne aktivnosti; kod nekih pacijenata dovoljan je stručni savet, a kod nekih uključivanje lekova iz grupe antidepressiva.

Zaključak

Nakon preležanog infarkta miokarda, potrebne su **redovne kontrole** kardiologa. U početku mesečni pregledi, zatim na 3–4 meseca, zatim dva puta godišnje. Potrebno je sprovoditi mere usmerene na **uklanjanje faktora rizika**; primeniti odgovarajuće **lekove**, promeniti **način života**. Neophodna je **psihosocijalna podrška**.

U sekundarnoj prevenciji potrebno je primeniti pravilo **ABCDE (27)**:

- A** – antiagregaciona th; ACE inhibitori;
- B** – beta blokatori; regulacija krvnog pritiska (blood pressure);
- C** – kolesterol (statini), cigarete (prestanak pušenja);
- D** – dijeta; diabetes mellitus;
- E** – edukacija; exercise (vežbanje).

Literatura

- Schulz W, Darius H, Kober G. Secondary prevention of cardiovascular diseases in Cardiovascular Therapy in Scientific Publishers Stuttgart, 2002; 451-456.
- Ostojić M, Dimković S, Vukčević V I sar. Sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca .u Prevencija ishemijske bolesti srca. Nacionalni vodič kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002; 173-191.
- Hausson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685-95.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002; 360: 7-22.

5. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. LIPS study. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
6. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. CARE study. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyr LA, et al. 4S study. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
9. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
10. Ridker PM, Manson JE, Gaziano IM, Buring IE, Hennekens CH. Low dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-839.
11. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, et al. Effect of aspirin treatment on survival in non insulin diabetic dependent patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Group. *Am J Med* 1998;105:494-497.
12. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
13. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary 2001;104:2007-2011.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
15. Gitt A, Betriu A. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. In Montalescot Gilles; Goals of effective platelet inhibition. *European Heart J Supplements* 2008;A4-10.
16. Taneja A, Millick U, Flather M. Antiplatelet agents. In Deepak L Bhatt. *Acute Coronary Syndromes. Remedica, London* 2004:65-68.
17. Boersma E, Bax J, Poldermons D. Long-term prevention strategies. In: Deepak L. Bhatt. *Acute Coronary Syndromes. Remedica. London* 2004:140-143.
18. The Heart Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-155.
19. The AIRE Study investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with Clinical Evidence of Heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
20. Packer M, Colluci WS, Sackner Bernstein JD. Double blind placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: The Prewcise Trail, *Circulation* 1996;94:2793-2799.
21. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-1390.
22. Peters S, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type IIb/c lesions: The VAL-PREST Trial. *J Invasive Cardiol* 2001;13(2):93-97.
23. Dunselman PHJM, van Kempen LHJ, Bouwens LHM, et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998;81:128.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease on postmenopausal women. *JAMA* 2001;285:206.
25. Tagney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease: Vitamin E and beta carotene. *Up To Date* 2001;9, No2.
26. Silber SS, Albertsson P, Aviles FF, Camici GP, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al and the American College of Cardiology and the American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

Abstract

Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions

Svetlana Petrović Nagorni, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević

Cardiology Clinic, Clinical Center Nis, Serbia

Secondary prevention involves treatment after irreversible loss of function, such as myocardial infarct or after revascularization therapy. The goal is the continued fight against risk factors, prevention of occurrence of new coronary events; increased survival and prevention of sudden cardiac death. That includes: reduction of coronary risk factors, general and nonpharmacological measures of treatment, pharmacological treatment, revascularization, identification and treatment of associated diseases that may worsen angina pectoris. Secondary prevention involves the application of rules ABCDE which means A: antiaggregation therapy, ACE inhibitors; B: beta blockers, blood pressure control C: cholesterol (statin treatment); cigarette D: diet, diabetes mellitus; E: education, exercise (exercise).

Keywords: secondary prevention, drug therapy; ABCDE rule