

Antitrombocitna terapija u sekundarnoj prevenciji

Srđan Aleksandrić¹, Miloje Tomašević^{1, 2}, Milan Dobrić¹, Branko Beleslin¹, Ivan Tasić³

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ²Klinika za kardiologiju, Klinički centar Kragujevac; Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, ³Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih i reumatskih bolesti, Niška Banja; Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Sažetak

Trombociti imaju centralno mesto u patogenezi arterijske tromboze i kasnijih komplikacija ove bolesti, te adekvatna blokada trombocitne funkcije primenom antitrombocitnih lekova ima ključnu ulogu u lečenju i prevenciji arterijskih tromboza i tromboembolijskih komplikacija u akutnom koronarnom sindromu. Inhibicija trombocitne funkcije primenom dvojne antitrombocitne terapije (kombinovana primena aspirina i blokatora P2Y12 receptora) predstavlja kamen temeljac u prevenciji neželjenih ishemijskih događaja kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, uključujući i one bolesnike koji idu na primarnu ili elektivnu perkutanu koronarnu intervenciju. Bolesnici sa aterosklerozom arterijskih krvnih sudova koji dobijaju dvojnju antitrombocitnu terapiju, međutim, i dalje imaju znatan rizik od neželjenih ishemijskih događaja s obzirom na to da postojeći antitrombocitni lekovi ne blokiraju sve puteve aktivacije i agregacije trombocita. Noviji blokatori P2Y12 receptora, prasugrel i tikagrelor, pokazali su se kao superiorniji u prevenciji neželjenih ishemijskih događaja u odnosu na klopidogrel, ali je njihova primena udružena sa povećanim rizikom od krvarenja. Takođe, utvrđeno je da inhibitori protonske pumpe dovode do smanjenja efikasnosti klopidogrela u inhibiciji agregacije trombocita sa mogućim posledičnim povećanjem rizika od neželjenih ishemijskih događaja, te je njihova istovremena primena stvorila brojne kontroverze. Trojna antitrombotska terapija (dvojna antitrombocitna terapija plus vitamin K-antagonisti) preporučuje se kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i to u početnoj fazi lečenja akutnog koronarnog sindroma i nakon elektivne ili primarne perkutane koronarne intervencije. Dugotrajna primena trojne terapije je udružena sa značajnim povećanjem rizika od krvarenja, pa se postavilo niz pitanja koja su se odnosila na vremensku dužinu trajanja trojne terapije, tip koronarnog stenta koji treba ugraditi, kao i na terapiju koju bolesnik treba da dobija ukoliko ide na koronarografiju ili operaciju.

Uvod

Akutni koronarni sindrom (AKS) označava skup kliničkih simptoma koji nastaju kao posledica akutne ishemije miokarda. Klasifikacija bolesnika sa AKS bazira se na *elektrokardiogramu (EKG) i vrednostima troponina*, pa razlikujemo sledeće kliničke prezentacije AKS: *akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI - ST elevation myocardial infarction)*, *akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI – non-ST elevation myocardial infarction)* i *nestabilna angina pectoris (NAP)*. Sve kliničke prezentacije AKS imaju isti patofiziološki supstrat koji se ogleda u destabilizaciji aterosklerotskog plaka sa erozijom ili rupturom, na koji se nadovezuju tromboza, distalna mikroembolizacija i vazokonstrikcija (vazospazam) što za posledicu ima potpunu ili nepotpunu okluziju koronarne arterije i smanjenu perfuziju miokarda.

Trombociti imaju centralno mesto u patogenezi arterijske tromboze i kasnijih komplikacija ove bolesti, te adekvatna blokada trombocitne funkcije predstavlja je-

dan od najvažnijih ciljeva terapije AKS.¹⁻⁵ Zato antitrombocitni lekovi imaju veoma značajnu ulogu u lečenju i prevenciji arterijskih tromboza i tromboembolijskih komplikacija u AKS.^{3, 4, 8-10}

Antitrombocitni (antiagregacioni) lekovi

Cilj primene antitrombocitnih lekova je da smanji, uspori ili zaustavi aktivaciju i agregaciju trombocita i formiranje tromba. Inhibicija trombocitne funkcije primenom dvojne antitrombocitne terapije (kombinovana primena aspirina i blokatora P2Y12 receptora) predstavlja kamen temeljac u prevenciji neželjenih ishemijskih događaja kod bolesnika sa AKS, uključujući i one bolesnike koji idu na perkutanu koronarnu intervenciju (PCI).^{3, 4, 8-11} PCI je danas terapija izbora („zlatni standard“) u lečenju AKS i zahteva adekvatnu pre- i/ili peri-proceduralnu primenu dvojne antitrombocitne terapije (DAT) kako bi se smanjio rizik od proceduralnih i post-proceduralnih neželjenih ishemijskih događaja.^{11, 12} Bolesnici sa aterosklerozom arterijskih krvnih sudova koji dobijaju DAT, međutim,

Tabela 1. Preporuke za oralne antitrombotične lekove kod bolesnika sa NSTEMI-ACS²²

	Klasa preporuke	Nivo dokaza
Aspirin se preporučuje svim bolesnicima bez kontraindikacija u inicijalnoj dozi opterećenja od 150-300 mg, i kasnije u dozi održavanja od 75 do 100 mg dnevno dugoročno u zavisnosti od strategije lečenja.	I	A
P2Y12 inhibitor trebalo bi dodati aspirinu što je pre moguće i nastaviti tokom 12 meseci, osim ako postoje kontraindikacije kao što je visok rizik od krvarenja.	I	A
Inhibitori protonске pumpe (prvenstveno ne omeprazol) u kombinaciji sa dvojnóm antiagregacionóm terapijom (DAT) preporučuje se u bolesnika sa istorijóm gastrointestinalnog krvarenja ili peptičkog ulkusa, za bolesnike sa drugim faktorima rizika (infekcija <i>Helicobacter pylori</i> , starost preko 65 godina, istovremeno uzimanje antikoagulanata ili steroida).	I	A
Produženo ili trajno isključivanje P2Y12 inhibitora unutar 12 meseci posle uključivanja ne savetuje se, osim ukoliko nije klinički indikovano.	I	C
Tikagrelor (180 mg doza opterećenja, 90 mg dva puta dnevno) preporučuje se u svih bolesnika sa umerenim do visokim rizikom od ishemijskih događaja (npr. povišeni troponini), bez obzira na početnu strategiju lečenja i uključujući one koji su prethodno lečeni sa klopidogetrom koji bi trebalo prekinuti kada se počne sa tikagreloróm.	I	B
Prasugrel (60 mg doza opterećenja, 10 mg dnevna doza) preporučuje se za P2Y12 inhibiciju kod bolesnika (posebno dijabetičara) u kojih je poznata koronarna anatomija i u kojih se planira PCI osim ako postoji visok rizik od životno ugrožavajućeg krvarenja ili druge kontraindikacije.	I	B
Klopidogetrel (300 mg doza opterećenja, 75 mg dnevna doza) preporučuje se za bolesnike koji ne mogu dobiti tikagrelor ili prasugrel.	I	A
Klopidogetrel 600 mg doze opterećenja (ili dodatak 300 mg na PCI posle inicijalnih 300 mg doze opterećenja) preporučuje se za bolesnike koji ne mogu dobiti tikagrelor ili prasugrel.	I	B
Veću dozu održavanja klopidogetrela od 150 mg dnevno trebalo bi razmotriti u prvih sedam dana u bolesnika tretiranih sa PCI i bez povećanog rizika za krvarenje.	IIa	B
U bolesnika lečenih sa P2Y12 inhibitorima koji treba da se podvrgnu većoj elektivnoj operaciji (uključujući CABG), trebalo bi razmotriti odlaganje operacije za najmanje 5 dana posle prekidanja tikagrelora ili klopidogetrela i 7 dana za prasugrel, ako je klinički izvodljivo i ako bolesnik nije u visokom riziku za ishemijski događaj.	IIa	C
Kombinacija aspirina i NSAIL (selektivni COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) ne preporučuje se.	III	C

i dalje imaju znatan rizik od neželjenih ishemijskih događaja obzirom da postojeći antitrombotični lekovi ne blokiraju sve puteve trombocitne aktivacije i agregacije, uključujući i „protease-activated receptor-1“ (PAR-1) put aktivacije i agregacije trombocita koji je zavistan od trombina.⁸⁻¹⁰ Takođe, postojeći antitrombotični lekovi inhibiraju trombocitnu funkciju zavisnu od TXA2 i ADP-a, medijatora trombocita koji imaju vodeću ulogu u uspostavljanju hemostaze, tako da je njihova primena udružena sa povećanim rizikom od krvarenja.^{3, 5, 13} Brojne studije su pokazale da je pojava krvarenja kao velikog neželjenog događaja kod bolesnika sa AKS povezana sa povećanjem mortaliteta.¹⁴⁻¹⁶ Zato se konstantno traga za novim antitrombotičnim lekovima koji bi dodatno smanjili rizik od neželjenih ishemijskih događaja, a ne bi istovremeno povećali rizik od krvarenja.

Prema mehanizmu delovanja, razlikujemo sledeće grupe antitrombotičnih lekova:

1. Blokatori COX-1 enzima
2. Blokatori trombocitnih P2Y12 receptora
3. Blokatori trombocitnih GP IIb/IIIa receptora
4. Blokatori trombocitnih PAR-1 receptora

1. Blokatori COX-1 enzima

Najvažniji blokator COX-1 enzima je *acetilsalicilna kiselina (aspirin)*. Ovaj lek inhibiše sintezu TXA2, ali istovremeno inhibiše i sintezu prostaciklina i prostaglandina PGI2 u endotelnim ćelijama koji doprinose homeostazi zida krvnog suda jer sprečavaju trombocitnu aktivaciju. Inhibicija COX-1 enzima aspirinom je ireverzibilna i traje do kraja životnog veka trombocita od 9 do 11 dana. Postoje podaci koji pokazuju da se malim dozama aspirina (100 mg dnevno) može selektivno inhibisati sinteza TXA2, bez istovremenog uticaja na sintezu prostaciklina i PGI2.

Sekundarna prevencija AKS. Brojne studije sa aspirinom pokazale su značajnu redukciju neželjenih ishemijskih događaja kod bolesnika sa AKS, kao i kod onih bolesnika koji idu na PCI.¹⁷⁻²⁰ Rezultati ISIS-2 studije u kojoj su ispitivani efekti streptokinaze, aspirina, oba leka zajedno, ili bez navedenih lekova u preko 17.000 bolesnika u toku 24 sata od nastanka infarkta miokarda, pokazali su da 160 mg aspirina dnevno smanjuje vaskularnu smrtnost za 23%, a reinfarkt i ishemijski šlog za 50%.²¹ Takođe, dokazano je da su aspirin i streptokinaza jednako efikasni i da je njihov efekat sinergistički i aditivan.²¹

Brojne meta analize, od kojih je jedna obuhvatala više od 300 studija sa 140.000 bolesnika sa AKS, potvrdile su profilaktičnu korist aspirina posle infarkta miokarda, u angini pektoris, posle ishemijskog šloga i bajpas operacije.¹⁷⁻¹⁹ Pokazano je, takođe, da monoterapija aspirinom godinama nakon AKS značajno smanjuje rizik od nefatalnog infarkta miokarda, ishemijskog šloga, vaskularnih komplikacija i ukupnog mortaliteta u odnosu na placebo. Međutim, zabeleženo je povećanje rizika od velikih ekstrakranijalnih krvarenja (uključujući gastrointestinalna krvarenja), i to za 40% kod bolesnika koji su dobijali aspirin u dozi od 165 do 325 mg, ali i kod bolesnika koji su dobijali aspirin u dozi od 75 do 150 mg.¹⁷⁻¹⁹

Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje NSTE-AKS iz 2011. godine (Tabela 1), svi bolesnici sa AKS treba da dobiju početnu dozu aspirina od 150-300 mg, ukoliko nema kontraindikacija (**klasa preporuka I, nivo dokaza A**), dok doza za održavanje i sekundarnu prevenciju iznosi 75-100 mg dnevno neograničeno dugo (**klasa preporuka I, nivo dokaza A**) (22). Bolesnici kod kojih je aspirin kontraindikovano ili ga ne podnose preporučuje se klopidogrel 75 mg dnevno kao monoterapija.

2. Blokatori trombocitnih P2Y12 receptora

Ovi lekovi ireverzibilno ili reverzibilno inhibiraju vezivanje ADP-a za trombocitne P2Y12 receptore i time onemogućavaju aktivaciju GP IIb/IIIa receptora. Indirektno je blokirana i agregacija trombocita posredstvom drugih agenasa jer je onemogućena amplifikacija aktivacije trombocita u kojoj posreduje ADP. Ovoj grupi lekova pripadaju **tienopiridinski** (*tiklopidin, klopidogrel i prasugrel*) i **netienopiridinski blokatori P2Y12 receptora** (*tikagrelor, elinogrel i kangrelol*) (23).

Tienopiridinski blokatori P2Y12 receptora (tiklopidin, klopidogrel i prasugrel) ireverzibilno blokiraju vezivanje ADP-a za P2Y12 receptore čime inhibišu agregaciju trombocita. Za razliku od aspirina, ovi lekovi ne utiču na metabolizam prostaglandina jer ne inhibiraju enzim COX-1. Zbog sporog početka dejstva (8-11 dana) i brojnih neželjenih efekata (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, pancitopenija, gastrointestinalne tegobe, dijareja), *tiklopidin* nije lek izbora u lečenju i primarnoj i sekundarnoj prevenciji AKS, a njega je uspešno zamenio *klopidogrel* koji je nekoliko puta jači inhibitor agregacije trombocita i ima manje neželjenih efekata od tiklopidina. Klopidogrel je neaktivan prolek koji se metaboličkom transformacijom u jetri pomoću enzimskog sistema citohrom P450 (naročito enzima CYP2C19) pretvara u aktivan metabolit. Međutim, klopidogrel ima niz drugih nedostataka: a) svega 10-15% proleka se u jetri pretvara u aktivan metabolit, b) inhibicija agregacije trombocita je dozno-zavisna, c) po nekim ispitivanjima, i posle udarne doze od 600 mg potrebno je 4-6 sati da se postigne oko 50% stabilnog stanja inhibicije ADP zavisne agregacije trombocita, d) lek se ireverzibilno vezuje za P2Y12 receptore, e) postoji visoka varijabilnost u farmakokinetici i farmakodinamici, f) brojne studije pokazale su da u čak 15-46% slučajeva postoji rezistencija na lek zbog genskog polimorfizma gena CYP2C19 i g) dejstvo leka se

smanjuje pri interakciji sa drugim lekovima kao što su inhibitori protonske pumpe (IPP), ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi - antireumatici (NSAIL).

Glavni dokazi o efikasnosti klopidogrela dolaze iz 4 dvostruko slepe studije na preko 80.000 bolesnika: CAPRIE, CURE, COMMIT i CLARITY. Studija CAPRIE pokazala je da je monoterapija klopidogrelom u sekundarnoj prevenciji kod bolesnika sa aterosklerozom perifernih arterijskih krvnih sudova smanjivala relativni rizik od neželjenih ishemijskih događaja za 8,7% više nego monoterapija aspirinom, dok je veći procenat intrakranijalnih krvarenja zabeležen u grupi bolesnika koji su dobijali samo aspirin.²⁴ U studiji CURE, koja je obuhvatala preko 12.500 bolesnika sa NSTEMI/NAP, dokazano je da kombinovana terapija klopidogrel (udarna doza 300 mg, doza održavanja 75 mg dnevno) + aspirin (75-325 mg dnevno) značajno smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili ishemijskog šloga u odnosu na monoterapiju aspirinom.¹⁰ Međutim, primećeno je značajno povećanje velikih ekstrakranijalnih krvarenja (gastrointestinalnih i na mestu punkcije arterije) u grupi bolesnika koji su dobijali kombinovanu terapiju u odnosu na grupu sa aspirinom, ali ne i značajna razlika u učestalosti intrakranijalnih krvarenja između obe grupe bolesnika. Analizom bolesnika koji su bili podvrgnuti PCI (PCI-CURE) pokazano je značajno smanjenje rizika od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili revaskularizacije ciljane koronarne arterije (TVR-target vessel revascularization) unutar 30 dana nakon PCI u grupi bolesnika koji su dobijali kombinovanu terapiju u odnosu na grupu sa aspirinom.²⁵ U studiji COMMIT, koja je obuhvatala preko 45.000 bolesnika sa STEMI, potvrđeno je da kombinovana terapija klopidogrel + aspirin, čak i bez udarne doze klopidogrela, značajno smanjuje rizik od smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili šloga u odnosu na monoterapiju aspirinom.²⁶ U studiji CLARITY-TIMI 28 ispitivana je efikasnost primene klopidogrela (udarna doza 300 mg, doza održavanja 75 mg dnevno) kod bolesnika sa STEMI mlađih od 75 godina, posle trombolitičke terapije i uz primenu aspirina. Ova studija pokazala je značajno smanjenje rizika od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i rekurentne ishemije koja je zahtevala revaskularizaciju kod bolesnika sa STEMI koji su dobijali klopidogrel + aspirin + trombolitičku terapiju u odnosu na grupu bolesnika koja je dobijala aspirin + trombolitičku terapiju.²⁷ U studijama COMMIT i CLARITY-TIMI 28 nije utvrđena značajna razlika u učestalosti ekstra- i intrakranijalnih krvarenja između ispitivanih grupa bolesnika. Rezultati obe studije preporučili su rutinsku primenu klopidogrela kod bolesnika sa STEMI.

Studija CURRENT-OASIS-7 ispitivala je efikasnost primene visokih doza klopidogrela (udarna doza 600 mg, 150 mg/d prvih 7 dana, doza održavanja 75 mg/d) u odnosu na standardnu dozu klopidogrela (udarna doza 300 mg, doza održavanja 75 mg/d) kod više od 25.000 bolesnika sa AKS koji su planirani za PCI. Potom su dve grupe bolesnika dodatno podeljene u dve podgrupe, jednu koja je dobijala niske doze aspirina (75-200 mg/d) i drugu sa visokim dozama aspirina (300-325 mg/d). U grupi bolesnika sa visokim dozama klopidogrela dokazano je smanjenje relativnog rizika za 15% od MACE-a unutar 30 dana

i smanjenje relativnog rizika za 42% od definitivne stent tromboze prema ARC (Academic Research Consortium) kriterijumima u odnosu na grupu sa niskim dozama klopidogrela. Takođe, u grupi bolesnika sa visokim dozama klopidogrela incidenca MACE-a unutar 30 dana je bila značajno manja u podgrupi bolesnika koji su dobijali i visoke doze aspirina u odnosu na one sa niskim dozama aspirina. Nije uočena značajna razlika u incidenci TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) velikih krvarenja između dve grupe bolesnika, ali je u grupi bolesnika sa visokim dozama klopidogrela dokazana značajno veća incidenca velikih krvarenja prema CURRENT kriterijumima u odnosu na grupu sa niskim dozama klopidogrela.²⁸

Meta analiza 3 randomizovane studije i 7 registara pokazala je da je klopidogrel u kombinaciji sa aspirinom nakon PCI znatno efikasniji u smanjenju incidence jednogodišnjeg MACE-a u odnosu na tiklopidin.²⁹

Prasugrel ima niz prednosti nad klopidogrelom: a) dejstvo leka nastupa brzo, već posle 30 minuta, b) inhibicija agregacije trombocita je konzistentnija i 10 puta jača od klopidogrela, a 100 puta jača od tiklopidina, c) 80% leka se neposredno nakon apsorpcije pretvara u aktivan metabolit u crevima pomoću enzima CYP3A i d) metabolizam leka je nezavisan od enzimskog kompleksa CYP450 što znači da na dejstvo leka ne utiču genski polimorfizmi niti lekovi koji inače smanjuju efekat klopidogrela (inhibitori protonske pumpe, nesteroidni antiinflamatorni lekovi). U TRITON-TIMI 38 studiji, koja je obuhvatala 13.608 bolesnika sa STEMI koji su planirani za primarnu PCI, ispitivana je efikasnost kombinovane terapije aspirin + prasugrel u odnosu na terapiju aspirin + klopidogrel. Ova studija pokazala je značajno smanjenje incidence MACE-a pri primeni prasugrela u odnosu na klopidogrel, ali i pojavu više krvarenja u grupi lečenih prasugrelom (uključujući i fatalna krvarenja), naročito u starijih preko 75 godina, osoba sa telesnom masom ispod 60 kg, kao i onih sa prethodnim šlogom ili TIA-om (8). Isključivanjem ovih grupa bolesnika sa visokim rizikom za krvarenja, prasugrel je pokazao značajnu prednost u odnosu na klopidogrel, bez povećanja rizika za krvarenja. Zato je prasugrel kontraindikovano kod bolesnika sa aktivnim krvarenjem, prethodnim šlogom ili TIA-om, kao i kod starijih od 75 godina ili onih čija je telesna težina manja od 60 kg. Trenutno je u toku TRILOGY ACS studija koja ima cilj da ispita efikasnost kombinovane terapije aspirin + prasugrel versus klopidogrel + aspirin kod bolesnika sa NSTEMI/NAP koji se leče medikamentno.

Tikagrelor je **netienopiridinski, direktni i reverzibilni blokator P2Y12 receptora** čime je omogućeno delimično obnavljanje trombocitne funkcije unutar 12 sati nakon prekida uzimanja leka što mu daje prednost u odnosu na ostale blokatore P2Y12 receptora jer smanjuje rizik od krvarenja na najmanju moguću meru, naročito kod bolesnika koji se podvrgavaju operativnom zahvatu. U PLATO studiji, koja je obuhvatala preko 18.000 bolesnika sa STEMI i NSTEMI koji su planirani za PCI, ispitivana je efikasnost kombinovane terapije aspirin + tikagrelor u odnosu na terapiju aspirin + klopidogrel. Ova studija pokazala je značajno smanjenje incidence MACE-a pri primeni tikagrelora u odnosu na klopidogrel, ali i pojavu više krvarenja u grupi lečenih tikagrelorom, naročito u SAD gde se bole-

snici sa AKS standardno leče primenom visoke doze aspirina od 325 mg/d. Primećena je, takođe, češća pojava dispnee kod bolesnika koji su dobijali tikagrelor, te je lek kontraindikovano kod bolesnika sa HOBP.⁹

Oba leka, i prasugrel i tikagrelor, pokazala su se efikasnijim u redukciji MACE-a kod bolesnika sa AKS, ali je svakako potrebna velika randomizovana studija koja bi utvrdila koji od ova dva leka ima prednost u lečenju bolesnika sa AKS.

Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za NSTEMI-AKS (Tabela 1) svim bolesnicima sa AKS treba dodati blokatore P2Y12 receptora što je pre moguće i nastaviti tokom 12 meseci, ukoliko nema kontraindikacija kao što je visok rizik od krvarenja (**klasa preporuka I, nivo dokaza A**).²² Ove preporuke favorizuju upotrebu prasugrela 60 mg udarne doze i 10 mg doze održavanja (**klasa preporuke I, nivo dokaza B**), kao i tikagrelora u udarnoj dozi od 180 mg i doze održavanja od 90 mg 2 puta dnevno (**klasa preporuke I, nivo dokaza B**). Klopidogrel (300 mg udarna doza, 75 mg doza održavanja) se preporučuje za bolesnike sa AKS koji ne mogu dobiti tikagrelor ili prasugrel (**klasa preporuke I, nivo dokaza A**). Klopidogrel u udarnoj dozi od 600 mg preporučuje se za bolesnike sa AKS planirane za PCI koji ne mogu dobiti tikagrelor ili prasugrel (**klasa preporuke I, nivo dokaza B**). Ukoliko postoji rezistencija na klopidogrel, odnosno ukoliko je inhibicija agregacije trombocita nedovoljna sa dozom klopidogrela od 75 mg/d, preporučuje se najpre povećanje doze održavanja na 150 mg klopidogrela dnevno, a ako je i tada inhibicija trombocitne funkcije nedovoljna, preporučuje se zamena drugim P2Y12 inhibitorima (prasugrel 10 mg doza održavanja, tikagrelor 2x90 mg/d doza održavanja, tiklopidin 2x250 mg/d doza održavanja). Ustanovljeni su testovi za ispitivanje genski uslovljene rezistencije na klopidogrel, ali se njihova rutinska primena ne preporučuje, i može biti razmatrana u pojedinačnim slučajevima (**klasa preporuka IIb, nivo dokaza B**).²²

Trenutno su u fazi kliničkih ispitivanja noviji **netienopiridinski, blokatori P2Y12 receptora**, kao što su *kangrelor* i *elinogrel*.²³ Ovi lekovi su, kao i tikagrelor, direktni i reverzibilni blokatori P2Y12 receptora koji ne zatevaju hepatičku konverziju u aktivni metabolit. Kangrelor se primenjuje isključivo intravenski, dok se elinogrel može primenjivati intravenski i peroralno. Međutim, još uvek nema velikih randomizovanih studija koje bi utvrdile efikasnost ovih lekova u lečenju bolesnika sa AKS u odnosu na standardnu terapiju klopidogrelom i aspirinom.

Blokatori trombocitnih GP IIb/IIIa receptora i PAR-1 receptora nemaju značaja u sekundarnoj prevenciji bolesnika sa AKS, te o njima nećemo detaljnije govoriti.

Nerešena pitanja u sekundarnoj prevenciji

Međutim, ostaju nerešena pitanja u sekundarnoj prevenciji bolesnika sa AKS kao što su interakcija klopidogrela sa inhibitorima protonske pumpe (IPP), antikoagulantnim lekovima i NSAIL. Pored toga, mnogo važnije pitanje o optimalnoj dužini primene DAT nakon ugradnje stenta u AKS (naročito stenta sa oslobađanjem leka) ostaje nejasno.

Tabela 2. Procena rizika od moždanog tromboembolizma pomoću CHADS₂ i CHADS₂-VASc skora³⁸

CHADS ₂		CHADS ₂ -VASc skor	
Faktori rizika	Skor	Faktori rizika	Skor
Srčana insuficijencija	1	Srčana insuficijencija	1
Hipertenzija	1	Hipertenzija	1
Životna dob > 75 g.	1	Životna dob > 75 g.	2
Diabetes mellitus (OAD ili insulin)	1	Diabetes mellitus (OAD ili insulin)	1
Šlog / TIA / Tromboembolizam	2	Šlog / TIA / Tromboembolizam	2
		Vaskularno oboljenje	1
		Životna dob od 65 – 74 g.	1
		Ženski pol	1
Ukupan skor	6	Ukupan skor	9

1. Da li je moguća istovremena primena klopidogrela i IPP kod bolesnika sa AKS i onih koji su planirani za PCI, s obzirom na to da su neka istraživanja pokazala da IPP smanjuju efikasnost klopidogrela na inhibiciju agregacije trombocita i povećavaju incidencu MACE-a?

IPP su kompetitivni inhibitori CYP2C19, jetrinog izoenzima koji ima najvažniju ulogu u transformaciji neaktivnog proleka klopidogrela u njegov aktivan oblik (30,31). Tri velike prospektivne randomizovane studije (PRINCIPLE-TIMI 44, TRITON-TIMI 38, COGENT) nisu pokazale značajno povećanje MACE-a kod bolesnika sa AKS i onih planiranih za PCI koji su pored klopidogrela dobijali i IPP u odnosu na grupu bez IPP.^{32,33} U studiji COGENT utvrđeno je smanjenje relativnog rizika za gastrointestinalna krvarenja za 45% u grupi bolesnika koji su dobijali klopidogrel + IPP u odnosu na grupu bez IPP.³³ Važno je znati sledeće karakteristike IPP: a) IPP ne blokiraju efekat klopidogrela u potpunosti, već samo umanjuju njegov efekat na inhibiciju agregacije trombocita³⁴ i b) njihov poluživot iznosi 0,5-2 sata, tako da se dejstvo IPP na CYP2C19 izoenzim ispoljava u prvih nekoliko sati od uzimanja leka.³³ Zbog prethodno navedenog, kliničari ne bi trebalo da prekinu prepisivanje IPP kod bolesnika koji uzimaju klopidogrel. IPP su apsolutno indikovani kod bolesnika koji imaju ili su ranije imali gastrointestinalno krvarenje, ulkus želuca ili duodenuma, ili Barrettov jednjak. U indikovanim slučajevima, IPP treba davati 4-6 sati pre uzimanja klopidogrela čime se smanjuje mogućnost interakcije ova dva leka. Na osnovu ovoga, preporučuje se da se IPP daju ujutru, a klopidogrel u podne. Ovakva praksa dozvoljava primenu IPP i dva puta dnevno (ujutru i uveče) ukoliko je to neophodno. Takođe, preporučuje se i davanje klopidogrela ujutru, a IPP uveče. Kod bolesnika kod kojih je indikovana primena IPP, preporučuje se davanje pantoprazola umesto omeprazola, lansoprazola ili esomeprazola, jer su neke opservacione studije pokazale da pantoprazol ne inhibiše CYP2C19 u značajnoj meri i ne povećava incidencu MACE-a.³⁵⁻³⁷ Sa druge strane, kod bolesnika koji nemaju definitivnu indikaciju za IPP moguće je umesto IPP, primenjivati blokatore H₂-histaminskih receptora (ranitidin,

famotidin), ali ne i cimetidin koji je podložan interakciji sa drugim lekovima.

Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje NSTEMI-AKS (Tabela 1), IPP (osim omeprazola) treba davati bolesnicima sa AKS koji dobijaju DAT, a prethodno su imali gastrointestinalna krvarenja ili peptički ulkus, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika za krvarenje (infekcija *Helicobacter pylori*, starost preko 65 godina, istovremeno uzimanje antikoagulanata ili steroida) (klasa preporuka I, nivo dokaza A).²²

2. Da li je moguća primena trojne antitrombotske terapije (DAT + oralna antikoagulantna terapija) kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i ugrađenim stentovima u AKS, i koliko dugo se ovakva terapija može sprovesti u pogledu bezbednosti bolesnika?

Primena trojne antitrombotske terapije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) i ugrađenim stentovima u AKS je svakako moguća, ali je za njeno pravilno doziranje kod svakog pojedinačnog bolesnika potrebno prethodno proceniti ne samo rizik od moždanog tromboembolizma, već i rizik od krvarenja. Za procenu rizika od moždanog tromboembolizma koristimo klinički scoring sistem CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skor, dok rizik od krvarenja procenjujemo pomoću HAS-BLED skora (Tabele 2 i 3).³⁸

Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) petostruko raste rizik od moždanog tromboembolizma i isti je bez obzira na tip AF (paroksizmalna, perzistentna, permanentna).³⁹⁻⁴¹ Moždani tromboembolizam je praćen velikom smrtnošću (oko 25%), dok se kod dve trećine bolesnika javlja trajna nesposobnost.^{42,43} Taj rizik nije homogeno raspoređen kod svih bolesnika sa AF već zavisi od faktora rizika za moždani tromboembolizam, te se zato kod bolesnika sa AF određuje rizik od šloga uz pomoć CHADS₂ ili CHA₂DS₂-VASc skora. Velika meta analiza, koja je uključila 29 studija sa preko 28.000 bolesnika sa AF, pokazala je da primena antagonista vitamina K (warfarin) smanjuje incidencu ishemijskog šloga za čak 67%, a ukupni mortalitet za 26% u odnosu na placebo, kao i da warfarin smanjuje relativni rizik od šloga za 39% u odnosu na aspirin.^{44,45} U ACTIVE-A studiji utvrđeno je

Tabela 3. Procena rizika od krvarenja pomoću HAS-BLED skora³⁸

HAS-BLED skor		
	Faktori rizika	Skor
H	Hipertenzija (sistolni TA > 160 mmHg)	1
A	Oštećena funkcija bubrega (Cr>200 µmol/L) ili oštećena funkcija jetre (ciroza, bilirubin >2x normal, AST/ALT/AP >3x normal)	1 ili 2
S	Šlog / TIA / Tromboembolizam	1
B	Prethodno krvarenje	1
L	Labilan INR (<60% merenja u terapijskom opsegu)	2
E	Životna dob > 65 g.	1
D	Upotreba alkohola i lekova (antitrombocitni lekovi, NSAIDs, alkohol)	1 ili 2
	Ukupan skor	9

da DAT (aspirin + klopidogrel) značajno smanjuje pojavu šloga kod bolesnika sa AF u odnosu na monoterapiju aspirinom, ali je zabeležen značajno veći procenat malih i velikih krvarenja u ovoj grupi.⁴⁶ Međutim, u CHARISMA studiji nije potvrđena manja incidenca MACE-a u grupi bolesnika koja je dobijala DAT (aspirin + klopidogrel) u odnosu na grupu sa aspirinom, ali ni značajna razlika u učestalosti krvarenja između dve grupe.⁴⁷ Studija ACTIVE-W ispitivala je efikasnost warfarina u prevenciji moždanog tromboembolizma u odnosu na DAT (aspirin + klopidogrel). Ova studija dokazala je da warfarin smanjuje rizik od šloga za čak 72% u odnosu na DAT, ali i da je incidenca velikih krvarenja veća u DAT grupi.⁴⁸ Studija BAFTA, koja je obuhvatila 973 bolesnika sa AF starijih od 75 godina, takođe je utvrdila da warfarin smanjuje rizik od šloga za 52% u odnosu na aspirin, kao i da je incidenca velikih krvarenja (uključujući i intrakranijalna krvarenja) takođe veća u grupi sa aspirinom.⁴⁹

Obe studije dokazale su da je warfarin daleko superiorniji u prevenciji moždanog tromboemboliza kod bolesnika sa AF u odnosu na DAT, jer u formiranju tromba u aurikuli leve pretkomore dominantnu ulogu ima fibrinogen, a ne aktivacija i agregacija trombocita. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF, primena antagonist vitamina K (warfarin) neophodna je kod bolesnika kod kojih je CHADS₂ skor ≥ 1, s tim da vrednosti INR-a treba da budu između 2 i 3, osim kod bolesnika sa veštačkim zaliscima kod kojih vrednosti INR-a treba da budu između 2,5 i 3,5. Kod bolesnika čiji je CHADS₂ skor 0 treba odrediti precizniji CHA₂DS₂-VASc skor, i ukoliko je i on 0, mogu da dobijaju samo antitrombocitnu terapiju (aspirin sam ili u kombinaciji sa blokatorima P2Y12 receptora) (Tabela 4).³⁸

Postavlja se pitanje da li bolesniku sa AF koji uzima warfarin radi prevencije ishemijskog šloga treba obustaviti oralnu antikoagulantnu terapiju (OAT) ukoliko ide na

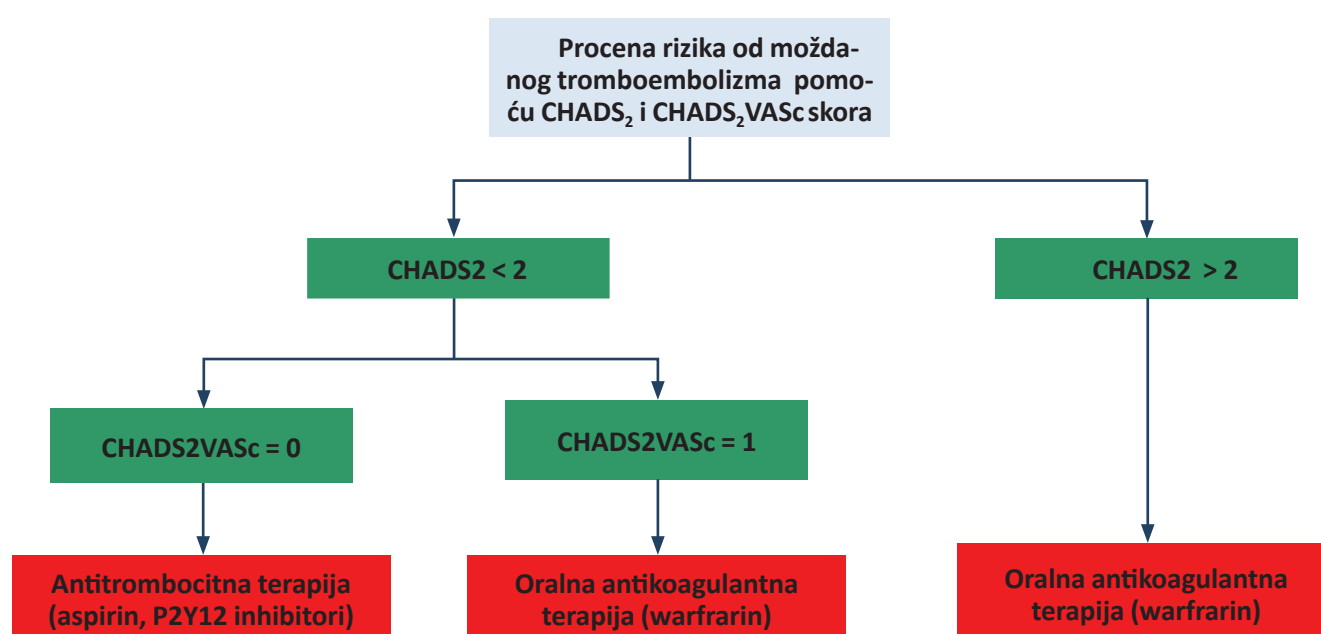
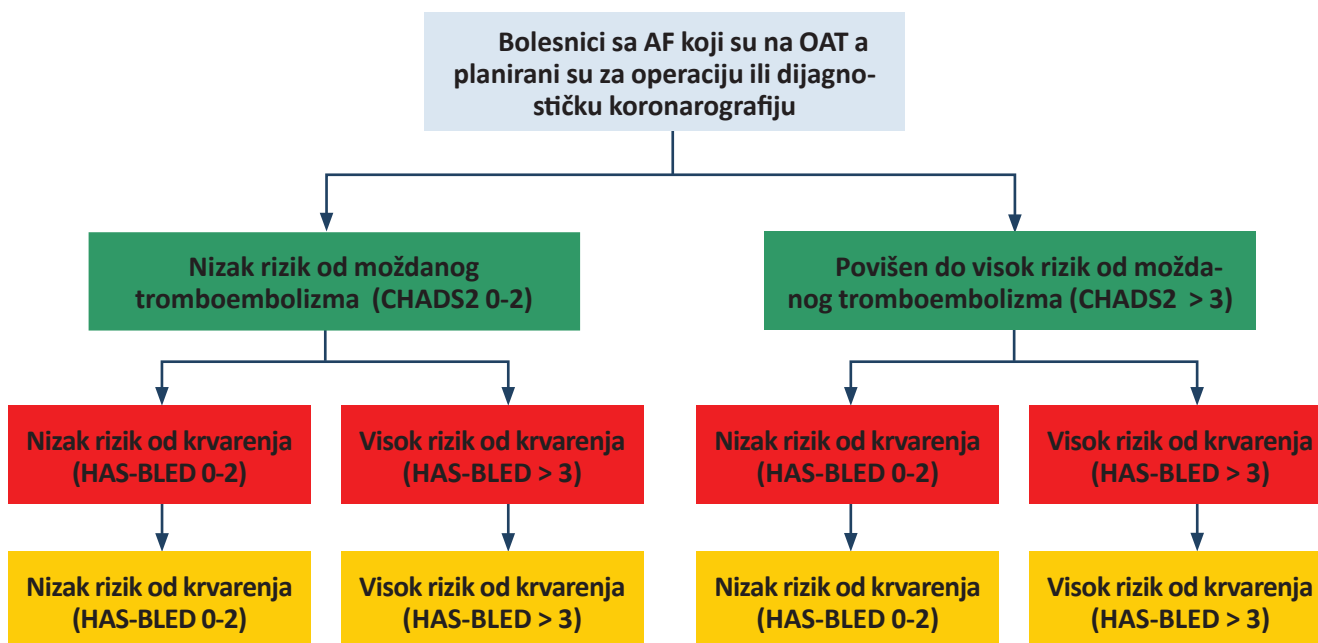
Tabela 4. Preporuke za primenu oralne antikoagulantne terapije (warfarin) u prevenciji moždanog tromboembolizma kod bolesnika sa AF³⁸

Tabela 5. Preporuke za primenu oralne antikoagulantne terapije (OAT) kod bolesnika sa AF koji su planirani za operaciju ili koronarografiju³⁸



OAT – oralna antikoagulantna terapija; UFH – nefracionisani heparin; LMWH – niskomolekularni heparin

operaciju ili koronarografiju. Prema evropskim preporukama za lečenje AF (Tabela 5), bolesnici koji imaju nizak rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ 0-2) i nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0-2), mogu da nastave da uzimaju warfarin, s tim da vrednosti INR-a moraju biti na donjoj granici terapijskog opsega (INR 2.0-2.5). Kod bolesnika sa AF koji imaju povišen do visok rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ ≥ 3) i visok rizik od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3) preporučuje se zamena warfarina parenteralnom terapijom nefracionisanim (UFH-unfractionated heparin) ili niskomolekularnim heparinom (LMWH-low-molecular weighted heparin) najmanje 24 sata pre operacije ili koronarografije. OAT se ponovo može uvesti u terapiju nakon uspostavljanja stabilne hemostaze.³⁸

Bolesnici sa AF koji prema preporukama treba da uzimaju warfarin (CHADS₂ ≥ 1), a kojima je ugrađen koronarni stent u AKS, moraju da dobijaju i DAT radi prevencije tromboze stenta (ST-stent thrombosis) koja je udružena sa velikom smrtnošću.⁵⁰ Warfarin ne može da zameni dvojni antitrombotičnu terapiju u prevenciji ST jer u procesu arterijske tromboze vodeću ulogu imaju trombociti. PCI-CURE studija dokazala je superiornost DAT (aspirin + klopidogrel) u prevenciji ST u odnosu na monoterapiju aspirinom.²⁴ Među brojnim faktorima koji utiču na pojavu ST, najčešći su prekid uzimanja antitrombotične terapije ili rezistencija na klopidogrel.^{51, 52} Međutim, trojna antitrombotička terapija udružena je sa značajnim povećanjem jednogodišnjeg rizika od krvarenja.⁵³ Do danas nema velike randomizovane studije koja bi ukazala na bezbednost i efikasnost trojne terapije, ali se ona ipak koristi u svakodnevnoj praksi. Manje studije ukazuju na porast rizika od krvarenja, ali kratkotrajna primena je izgleda prihvatljiva terapijska opcija pod

uslovom da vrednosti INR-a budu na donjoj granici terapijskog okvira (2-2,5). Kako kod ovih bolesnika izabrati tip koronarnog stenta (metalni stent versus stent sa oslobađanjem leka), koliko je trajanje trojne antitrombotičke terapije i koju terapiju bolesnik treba da dobija ukoliko ide na PCI ili hirušku revaskularizaciju miokarda ostaju ključna pitanja u razmatranju rizika od ST, tromboembolijskih događaja i krvarenja. Na osnovu konsenzus dokumenta Evropskog udruženja kardiologa o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa AF kojima je ugrađen koronarni stent u AKS, danas ipak postoje smernice o kombinovanju i pravilnom doziranju ovih lekova (Tabela 6).³⁸

Kod bolesnika sa AF preporučuje se ugradnja metalnih stentova (BMS-bare metal stent), dok se stentovi sa oslobađanjem leka (DES-drug eluting stent) primenjuju u strogo indikovanim slučajevima (dijabetes, mali krvni sudovi, hronične totalne okluzije) pod uslovom da je rizik od krvarenja nizak (HAS-BLED 0-2). Kod bolesnika sa AF koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3) ugradnja DES-a se ne preporučuje. Kod bolesnika sa AF čiji je CHADS₂ > 1 i imaju nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0-2) trojna antitrombotička terapija (INR 2.0-2.5) daje se prvih mesec dana nakon ugradnje BMS, 3-6 meseci nakon ugradnje DES i 6 meseci nakon AKS bez obzira na tip ugrađenog stenta. Kod bolesnika koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3) trojna antitrombotička terapija daje se prvih 2-4 nedelje nakon PCI i 4 nedelje nakon AKS.³⁸

3. Kada je bezbedno obustaviti dvojni antitrombotičnu terapiju ?

Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za NSTEMI-AKS (Tabela 1), svim bolesnicima sa AKS treba dodati blokatore P2Y₁₂ receptora što je pre

Tabela 6. Preporuke za primenu trojne antitrombotske terapije nakon primarne ili elektivne PCI kod bolesnika sa AF koji imaju povišen ili visok rizik od moždanog tromboembolizma ($CHADS_2 \geq 1$)³⁸

Rizik od krvarenja	Kliničke indikacije	Tip stenta	Način primene trojne antitrombotske terapije
Nizak ili povišen rizik (HAS-BLED 0-2)	Elektivna PCI	BMS	1 mesec: trojna terapija (warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: warfarin (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo warfarin (INR 2.0-3.0)
	Elektivna PCI	DES	3-6 meseci: trojna terapija (warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: warfarin (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo warfarin (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS/DES	6 meseci: trojna terapija (warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: warfarin (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo warfarin (INR 2.0-3.0)
Visok rizik (HAS-BLED > 3)	Elektivna PCI	BMS	2-4 nedelje: trojna terapija (warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Doživotno samo warfarin (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS	4 nedelje: trojna terapija (warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogrel 75 mg/d) Do godinu dana: warfarin (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Doživotno samo warfarin (INR 2.0-3.0)

BMS – bare metal stent; DES – drug eluting stent

moguće i nastaviti tokom 12 meseci, ukoliko nema kontraindikacija kao što je visok rizik od krvarenja (**klasa preporuka I, nivo dokaza A**).²² Rani prekid DAT nakon ugradnje stenta u AKS je najjači prediktor ST.^{51, 52} Američki PREMIER registar, koji je obuhvatao 500 bolesnika sa STEMI kojima je implantiran DES, pokazao je da prekid uzimanja klopidogrela 30 dana nakon PCI dovodi do devetostrukog povećanja rizika od smrti u periodu praćenja od 12 meseci.⁵⁴

Novije studije ukazuju da prekid uzimanja blokatora P2Y12 receptora posle 6 meseci nije prediktor kasne (30-365 dana) i vrlo kasne ST (> 1 godine) i da primena DAT duže od 6 meseci nema kliničkog opravdanja. PRODIGY studija ispitala je efikasnost i bezbednost DAT (aspirin + klopidogrel) u trajanju od 6 meseci u odnosu na grupu koja je ovu terapiju dobijala 24 meseca nakon ugradnje DES različitih generacija (stentovi obloženi everolimusom, paclitaxelom i zotarolimusom), kao i nakon ugradnje BMS. Ova studija nije pokazala značajnu razliku u incidenci MACE-a između dve ispitivane grupe bolesnika, ali je utvrđena značajno veća učestalost krvarenja tipa II, III i V prema BARC (Bleeding Academic Research Consortium) definiciji u grupi koja je DAT dobijala 24 meseca.⁵⁵ Ovo je stvorilo novu dilemu o oprav-

danosti primene DAT duže od 6 meseci nakon ugradnje stenta.

U DESERT studiji je utvrđeno da kod bolesnika kojima je ugrađen DES incidenca ST raste posle 30. dana od PCI, kao i da rizik od kasne i vrlo kasne ST postoji dosta kasno, čak tokom prvih 7 godina. Najveći procenat ST javljao se godinu dana nakon PCI tako da je vrlo kasna ST obuhvatala oko 75% ukupnog broja ST. Oko 30% bolesnika došlo je kasnu ili vrlo kasnu ST uprkos produženoj primeni DAT u trenutku događaja. Ova studija pokazala je da su nezavisni prediktori kasne i vrlo kasne ST mlađa životna dob, pušenje, difuzna koronarna bolest, ugradnja stenta u venskim aorto-koronarnim graftovima i ugradnja DES u STEMI.⁵⁶ Kod ovih rizičnih grupa bolesnika kojima je ugrađen DES preporučuje se duža primena DAT (> 1 godine). Mortalitet kod kasne i vrlo kasne ST bio je manji nego u prethodnim studijama što ukazuje na mogućnost drugačijeg patofiziološkog mehanizma njenog nastanka (kasna restenoza i/ili neoateroskleroza). Za sada preporuke ostaju najracionalniji pristup u dužini primene DAT nakon ugradnje stentova u AKS sa mogućnošću produženja ove terapije i nakon godinu dana od PCI, naročito kod visoko rizičnih bolesnika (bolesnici sa dijabetesom i/ili prethodnom ST).²²

Literatura

2. Kanjuh V, Ostojić M, Bojić M, Đurić D, Gojković-Bukarica Lj, Tasić N, Kanjuh S. Ateroskleroza na pragu III milenijuma (Morfološko-klinička korelacija aterosklerotičnih lezija i relevantnih kliničkih sindroma). U: Nedeljković IS, Kanjuh IV, Vukotić RM, Kardiologija 2000; III izdanje, D.P za izdavačko trgovinski delatnost, Beograd; 2393-2423.
3. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-2494.
4. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2009;102:248-257.
5. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-1275.
6. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res* 2006;99:1293-1304.
7. Van der Werf F. Thrombin receptor antagonist may become an important antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31(21):2575-2576.
8. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M et al on behalf of the J-LANCELOT (Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin) Investigators. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010 Nov;31(21):2601-2613.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
12. Steinhubl S, Roe MT. Optimizing platelet P2Y12 inhibition for patients undergoing PCI [erratum in *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25:299]. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25:188-203.
13. Wijns W, Kohl P, Danchin N, et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555.
14. Manoukian SV. Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:(5 Suppl):9C-15C.
15. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
16. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-1206.
17. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the AQUIITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457-1466.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
20. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ.* 1994;308:81-106.
21. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001;119(1 Suppl):321S-365S.
22. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988 Aug 13;2:349-360.
23. Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054.
24. Harvey D. White. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011;161:450-1461.
25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1239.
26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
27. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT collaboration group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
28. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. 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(12):1179-1189.
29. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
30. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):9-14.
31. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphism and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–362.
32. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244–2247.
33. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;274:989–997.
34. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease: a prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-1917.
35. EGillard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1256–1260.
36. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713–718.
37. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821–827.
38. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines. London: EMEA, 2010. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.
39. A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.
40. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study; 22(8):983-988.

41. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4):e25-146.
42. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
43. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27:1760-1764.
44. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
45. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867.
46. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147(8):590-592.
47. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-2078.
48. Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(4):344-347.
49. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the 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;367:1903-1912.
50. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. BAFTA Investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
51. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-1363.
52. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-2130.
53. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30(22):2714-2721.
54. Hälg C, Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, et al. BASKET investigators. Early and late increased bleeding rates after angioplasty and stenting due to combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *EuroIntervention*. 2009;5(4):425-431.
55. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113(24):2803-2809.
56. PRODIGY Study. Marco Valgimigli. Presented at the Congress of European Society of Cardiology (ESC) 2011.
57. DESERT Study. Ron Waksman and Martin Leon. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2011.

Abstract

Antithrombotic therapy in secondary prevention

Srđan Aleksandrić¹, Miloje Tomašević^{1,2}, Milan Dobrić¹, Branko Beleslin¹, Ivan Tasić³

1. Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade; 2. Cardiology Clinic, Clinical center of Kragujevac, Medical Faculty, University of Kragujevac; 3. Institute for prevention, treatment and rehabilitation of cardiovascular and rheumatic diseases, Niska Banja, Medical school, University of Nis

Platelet activation plays a critical role in thrombosis, a major pathophysiologic event responsible for the acute clinical manifestations of atherothrombotic diseases such as acute coronary syndrome, ischemic stroke/transient ischemic attack and peripheral artery disease. Treatment with the combination of aspirin plus P2Y12 antagonist (dual antiplatelet therapy) is an important strategy for preventing ischemic events in patients with acute coronary syndrome, including those undergoing percutaneous coronary intervention. However, patients receiving dual antiplatelet therapy remain at substantial risk of ischemic events because current agents do not interfere with all platelet activation pathways, allowing continued platelet activation via other pathways. The novel P2Y12 inhibitors, prasugrel and ticagrelor, demonstrated superior ischemic outcomes, versus clopidogrel, but event rates remain high, and major bleeding is increased. The use of a combination of proton-pump inhibitors and clopidogrel has recently been questioned due to pharmacological interaction, with possible implications and effects on clinical outcome in patients using this combination. Triple therapy (dual antiplatelet therapy plus a vitamin K antagonist) are recommended as first-line treatment during the initial phase of acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. Triple therapy is associated with a three- to fourfold increase in major bleeding complications. The management of such patients is challenging owing to the fact that a good level of anticoagulation should be maintained during the acute and long-term phases of the disease.