

ANTIAGREGACIONA TERAPIJA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

Edis Gašanin, Elmedina Daglar
Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet

ANTIAGGREGANT THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Edis Gasanin, Elmedina Daglar
University of Kragujevac, Faculty of Medicine

SAŽETAK

Akutni koronarni sindrom (AKS) nastaje kao posledica akutne ishemije miokarda. Terapija AKS-a je kompleksna, a veoma značajna uloga pripada antitrombocitnim lekovima. Aktivacija trombocita ima ključnu ulogu u razvoju akutnog koronarnog sindroma. Tri međusobno povezane, a istovremeno i komplementarne terapijske strategije obezbeđuju efikasnu antitrombocitnu terapiju: inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX), čiji je predstavnik acetilsalicilna kiselina (aspirin); inhibicija ADP-om posredovane agregacije trombocita (lekovi iz ove grupe su tienopiridini – tiklopidin i klopidozel); inhibicija glikoproteinskih IIB/IIIA receptora, a ovoj grupi lekova pripadaju tirofiban, abkiximab, integrilin, eptifibatid. Prve studije sa aspirinom sprovedene su sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog veka, kada je utvrđen koristan efekat terapije ASA u smislu redukcije ishemijskih koronarnih događaja. Visok procenat rekurentnih koronarnih događaja i značajna neželjena dejstva aspirina implicirali su razvoj novih agenasa. Studije su potvrdile veću efikasnost kombinovane terapije aspirinom i klopidozrelom u prevenciji akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara. Inhibitori glikoproteinskih IIB/IIIA receptora se u parenteralnoj formi preporučuju tokom invazivnih procedura, kao i u okviru trojne antiagregacione terapije, čiji su efekti i dalje predmet mnogobrojnih istraživanja.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom; inhibitori agregacije trombocita; trombocitni glikoproteinski GPIIb-IIIa kompleks; aspirin; tienopiridini.

UVOD

Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom nastaje kao posledica akutne ishemije miokarda, a može se prezentovati u vidu nestabilne angine pektoris, miokardnog infarkta bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta sa elevacijom ST segmenta (STEMI). Od izuzetnog je kliničkog značaja, jer je najčešći razlog za hospitalizaciju, ali i najčešći uzrok smrti kod nas i u svetu (1).

Vodeći simptom je bol u grudima, a pacijenti se klasifikuju isključivo putem EKG nalaza. Prema tome, postoje dve kategorije:

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is a result of acute myocardial ischemia. Treatment of acute coronary syndrome is a complex process in which antiplatelet drugs have a very important role. Activation of platelets plays the key role in the development of acute coronary syndrome. Three interrelated, and at the same time complementary therapeutic strategies provide effective antiplatelet therapy: inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX) (the representative of drugs belonging to this group is acetylsalicylic acid (aspirin)), inhibition of ADP-mediated platelet aggregation (thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel) are drugs which belong to this group), inhibition of glycoprotein IIB/IIIA receptor (drugs belonging to this group are: abciximab, tirofiban, integrilin, eptifibatide). The first studies with aspirin were carried out during the 70s and 80s of the previous century, when the ASA therapy was confirmed to be beneficial in terms of reduction of ischemic coronary events. High percentage of recurrent coronary events and adverse effects of aspirin implied the development of new agents. Studies have confirmed greater efficiency of combined therapy with aspirin and clopidogrel in the prevention of acute coronary syndrome and stroke. Inhibitors of glycoprotein IIB/IIIA receptor in the parenteral form are recommended during invasive procedures, as well as the triple antiaggregant therapy, whose effects are still the subject of numerous trials.

Keywords: acute coronary syndrome; platelet aggregation inhibitors; platelet glycoprotein GPIIb-IIIa complex; aspirin; thienopyridines.

1. Pacijenti sa bolom u grudima i perzistentnom elevacijom ST segmenta (>20 min.). Većina ovih pacijenata će razviti akutni infarkt miokarda (STEMI), a terapijski cilj je postizanje brze reperfuzije koronarne arterije pomoću angioplastike ili fibrinolitičke terapije (2).
2. Pacijenti sa bolom u grudima bez perzistentne ST elevacije. Kod njih se mogu javiti promene na EKG-u u vidu depresije ST segmenta, inverzije ili pseudonormalizacije T talasa, odnosno na EKG-u se ne registruju značajne promene. Kod ovih pacijenata se savetuje monitoring, merenje kardijalnih enzima u više navrata, a na osnovu kojih se postavlja dijagnoza NSTEMI (ukoliko su pozitivni) ili nestabilna angina pektoris (ukoliko su enzimi negativni) (2).

U patofiziologiji akutnog koronarnog sindroma (AKS) najznačajniju ulogu ima razvoj aterosklerotskog plaka. Ruptura ili erozija nestabilnog plaka, sa pratećom vazokonstrikcijom ili bez nje dovode do nastanka tromboze koja znatno redukuje protok krvi u okludiranoj arteriji. U redim slučajevima etiološki faktori nastanka AKS-a mogu biti trauma, arteritis, disekcija, tromboembolija, kongenitalne anomalije ili komplikacije prilikom kateterizacije srca.

Najvažniju ulogu posle erozije ili ruptуре plaka ima proces tromboze, od koga zavisi da li će zahvaćeni krvni sud biti potpuno ili delimično okludiran. Najpre se formira beli tromb (agregacija trombocita), a zatim se nadovezuje crveni tromb (koji obiluje fibrinskim nitima). Upravo ta dva događaja u patogenezi AKS-a su od velikog značaja za primenu odgovarajućih lekova (antiagregacionih, antikoagulantnih i fibrinolitičkih) (1).

Dijagnoza se postavlja anamnezom, objektivnim pregledom pacijenta, EKG nalazom i biohemijskim markerima. Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti aortnu stenozu ili insuficijenciju, zapaljenske bolesti srca (miokarditis, perikarditis), kardiomiopatije, a brojna su i oboljenja nekardijalne prirode (pulmološka, hematološka, gastrointestinalna, reumatska).

Terapija AKS-a je kompleksna. Uglavnom se savetuje mirovanje, primena analgetika, kiseonika, nitrata, beta blokatora, kalcijum antagonista, a veoma značajna uloga je antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova, kao i reperfuzione terapije kod STEMI. Poseban terapijski modalitet jesu invazivne procedure (angioplastika, stentovi, koronarna hirurgija) (1).

Fiziologija i funkcija trombocita

Trombociti predstavljaju vitalnu komponentu hemostaze i imaju ključnu ulogu u procesu tromboze zahvaljujući potencijalu da adheriraju na zid oštećenog krvnog suda i da međusobno podležu agregaciji, stvarajući trombotičnu masu (3). Svakodnevno organizam proizvodi približno 10^{11} trombocita, s tim što se taj broj u slučaju potrebe može povećati. Njihov životni vek je oko 10 dana (4). Dakle, oni predstavljaju anukleusne krvne ćelije koje su značajan izvor citokina, hemokina i faktora rasta. Takođe, aktivisani trombociti mogu sintetisati tromboksan A₂ (TXA₂) iz arahidonske kiseline, putem koordinisanih aktivnosti fosfolipaza A i C, izoenzima COX1 i TX sintetaza. Trombociti imaju i značajnu ulogu u inflamaciji i oštećenju krvnog suda, pa se najnovije terapijske strategije odnose na inhibiciju trombocitno-zavisnih inflamatornih proteinskih signala (5, 6).

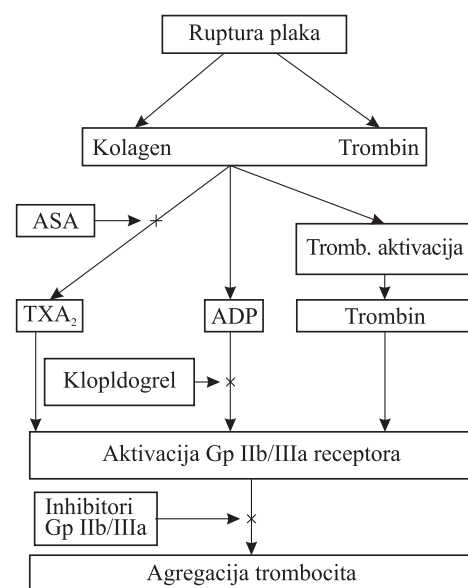
Trombociti imaju centralnu ulogu u patofiziologiji aterotromboze. Tri su ključna procesa uključena u formiranje tromba bogatog trombocitima: adhezija, aktivacija i agregacija trombocita. Adhezija se javlja ubrzo

posle ruptуре aterosklerotskog plaka i posredovana je reakcijom površine trombocita i von Willebrandovog faktora. Aktivacija podrazumeva nekoliko povezanih događaja. Najpre dolazi do promene oblika trombocita iz diskoidnog u sferični, čime se povećava površina njegove membrane. Zatim se vrši degranulacija trombocita i sekrecija protromboznih, inflamatornih i hemoatraktantnih medijatora iz alfa, delta i lambda granula, koji omogućavaju napredak procesa stvaranja tromba. Najzad, aktivacija trombocita dovodi do konformacionih promena Gp IIb/IIIa receptora, koji se konvertuje u formu pogodnu za vezivanje fibrinogena i drugih trombocita (agregacija) (5, 6).

Antitrombocitni lekovi

Aktivacija, adhezija i agregacija trombocita imaju ključnu ulogu u razvoju akutnog koronarnog sindroma. Važno je naglasiti da aktivaciju trombocita nije dovoljno posmatrati samo u okviru akutnog ishemijskog događaja, već je njena uloga značajna i u samom procesu inflamacije, kako u arterijskom zidu, tako i generalno u sistemske cirkulaciji. Tri međusobno povezane, a istovremeno i komplementarne terapijske strategije obezbeđuju efikasnu antitrombocitnu terapiju:

1. inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX). Predstavnik ove grupe lekova je acetilsalicilna kiselina (aspirin).
2. inhibicija ADP-om posredovane agregacije trombocita. Lekovi iz ove grupe su tienopiridini (tiklopidin i klopidogrel).
3. inhibicija glikoproteinskih GP IIb/IIIa receptora. Ovoj grupi pripadaju tirofiban, abciximab, integrelin, eptifibatid.



Slika 1. Mehanizam dejstva antiagregacionih lekova

Acetilsalicilna kiselina

ASA uzrokuje dugotrajan funkcionalni defekt trombocita koji se klinički može manifestovati kao produženo vreme krvarenja. Blokadom stvaranja TXA2 inhibicijom enzima prostaglandin sintetaze, ASA dovodi do inhibicije trombocitne agregacije. ASA u znatno većoj meri inhibiše izoenzim COX1 u odnosu na izoenzim COX2. Iz tog razloga potrebne su veće doze za postizanje analgetskog i antiinflamatornog efekta u odnosu na antiagregaciono dejstvo aspirina. Velike randomizirane studije pokazale su da se antitrombocitni efekat aspirina postiže u okviru doza 75–100 mg dnevno (7). Permanentna inaktivacija COX1 pod dejstvom aspirina može uzrokovati krvarenje iz GIT-a. Mehanizam je vezan za inhibiciju sinteze TX A2 i inhibiciju sinteze cito-protektivnog PGE2, koji se proizvodi u gastričnoj mukozi. Međutim, potvrđeno je da aspirin u preporučenim dnevnim dozama ima sličan rizik za krvarenjem poput ostalih antitrombocitnih agenasa, čiji je mehanizam dejstva drugačiji. Ovaj rizik je znatno veći kod doza aspirina koje obezbeđuju analgetski efekat, a koje su 4–6 puta veće.

Prve studije sa aspirinom sprovedene su sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog veka, u vreme kada terapija klopidogetrom ili Gp IIb/IIIa inhibitorima nije još bila poznata. U to vreme nisu usvojene invazivne procedure, poput PTCA ili koronarne hirurģije, koje se danas često primenjuju kod pacijenata sa AKS. Međutim, ovim ispitivanjima je utvrđen koristan efekat terapije ASA u smislu redukcije ishemijskih koronarnih događaja, pa su od tada aktuelne preporuke u primeni aspirina kod pacijenata sa AKS (7).

U „Antithrombotic Trialists' Collaboration“ studiji (8) sprovedenoj kod pacijenata sa visokim rizikom za vaskularni događaj, pokazano je da je kod 22% došlo do značajne redukcije vaskularne smrti, infarkta i moždanog

udara, a za 15% je redukovana vaskularna smrtnost. U grupi pacijenata sa nestabilnom anginom, kod 46 % su redukovani vaskularni događaji u odnosu na kontrolnu grupu.

Aspirin takođe redukuje učestalost ishemijskih komplikacija ukoliko se daje pre, a zatim se nastavlja posle PCI. U prvoj studiji (Schwartz L i sar.) sprovedenoj na 376 pacijenata indikovanih za angioplastiku, koji su izabrani prema kriterijumima da su primili aspirin (990 mg) i dipiridamol (225 mg dnevno) ili placebo, i to najkasnije 24h pre angioplastike. Posle toga je nastavljena terapija četiri do sedam meseci (9). Iako antiagregaciona terapija nije imala efekta na redukciju učestalosti restenoza, zabeležena je značajna redukcija učestalosti infarkta sa Q zupcem kod pacijenata koji su primili terapiju pre procedure. U randomiziranoj studiji dugotrajne primene aspirina posle angioplastike (M-HEART II), doza leka od 325 mg dnevno u periodu od šest meseci bila je povezana sa signifikantnom redukcijom infarkta u poređenju sa placebom (10).

Uprkos dokazanoj efikasnosti aspirina u poboljšanju prognoze pacijenata sa AKS, procenat rekurentnih koronarnih događaja je i dalje visok. Ova činjenica je implicirala razvoj novih agenasa, koji se koriste umesto ASA ili pak u kombinaciji sa njom, kako u kratkoročnoj tako i u dugoročnoj terapiji AKS.

Inhibitori ADP receptora (tiklopidin, klopidogetrol)

Mehanizam dejstva ovih lekova ogleda se u ranoj fazi trombocitne aktivacije. Naime, njihova primarna funkcija je sprečavanje degranulacije trombocita i oslobađanje protrombotskih i inflamatornih medijatora. Sekundarno se postiže inhibicija trombocitne agregacije. Klopidogetrol i tiklopidin selektivno i ireverzibilno blokiraju vezivanje ADP molekula za njihov receptor P2Y12 na trombocitima (11).

Studija	Terapija	Follow-up	Aspirin	Kontrola	RRR	p
Veterans Affairs Study (1983)	ASA 325 mg dnevno vs. placebo	3 meseca	5%	10,1 %	41%	0.004
Canadian Study (1985)	ASA 325 mg četiri puta dnevno ili kontr.	18 meseci	10,5%	14,6%	30%	0.072
Montreal Heart Study (1988)	325 mg dva puta dnevno vs. kontrola	6 dana	2,5%	6,4%	63%	0.04
RISC (1990)	ASA 75 mg tri puta dnevno 3 meseca	13 meseci	6,5 %	17%	64%	0.0001
ATC Metaanaliza	Različiti režimi vs. placebo	nedefinisan	8%	13,3%	46%	0.0001

Tabela 1. Randomizirane studije primene ASA kod pacijenata sa nestabilnom anginom
RRR – redukcija relativnog rizika

Vremenom je klinička praksa pokazala da tiklopidin u određenom broju slučajeva može da izazove neutropeniju (1%), pa je neophodno kontrolisati parametre krvne slike prvih nekoliko nedelja po uvođenju leka. Takođe, puna efikasnost tiklopidina postiže se tek nekoliko dana posle ordiniranja, što je ograničavajući faktor kod akutnih stanja, gde se očekuje brz i efikasan terapijski odgovor. Poređenja radi, maksimalan terapijski odgovor klopidogrela je svega 2h nakon infuzije (12). *Ovo su razlozi koji su dali prednost klopidogrelu u odnosu na tiklopidin kod pacijenata sa AKS.*

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) studija je direktno upoređivala efekte aspirina i klopidogrela kod pacijenata sa aterosklerozom krvnih sudova u smislu sekundarne prevencije ishemijskih događaja. Zaključeno je da u proseku dve godine posle početka primene klopidogrela postoji značajna redukcija razvoja infarkta miokarda, moždanog udara, odnosno srčane smrti u odnosu na primenu ASA (13).

S obzirom na to da deluju na različitim nivoima i potpuno nezavisno, razmatrana je mogućnost komplementarnog i sinergističkog dejstva klopidogrela i ASA. CURE studija (14) je bila dizajnirana da proveri hipotezu superiornijeg efekta kombinacije ova dva leka u odnosu na primenu monoterapije aspirinom u prevenciji srčane smrti, infarkta ili moždanog udara pacijenata sa AKS. Studija je bila duplo slepa, randomizirana, placebo kontrolisana, multicentrična. Uključeni su pacijenti koji su se javili unutar 24h od bola u grudima i sa dokazanom ishemijom (EKG promene, odnosno pozitivni enzimi). Svi pacijenti su u terapiji imali aspirin u dozi od 75 do 325 mg, a ispitivana grupa je dobila i klopidogrel. Ograničavajući faktor nisu bile invazivne procedure, poput PTCA ili „bypass-a“, odnosno primena ostalih lekova (beta blokatori, ACE inhibitori, statini, heparin, pa čak ni Gp IIb/IIIa inhibitori). Ukupno je u studiji učestvovalo 12 652 pacijenta, u 482 bolnice širom sveta (14).

U grupi pacijenata koji su primali klopidogrel pokazana je značajna redukcija relativnog rizika od infarkta, moždanog udara, odnosno smrti. Pojedinačno, redukcija srčane smrti zabeležena je kod 7%, redukcija moždanog udara kod 14%, a najizrazitija je bila redukcija infarkta miokarda (kod 23% pacijenata). Od njih, poseban značaj predstavlja grupa pacijenata sa izraženim infarktom (praćen ST elevacijom ili pozitivnim Q zupcem), kod kojih je zapažena redukcija u 40% slučajeva. Istovremeno, u ovoj grupi manji broj pacijenata je dobio trombolitičku terapiju, kao i kongestivnu srčanu insuficijenciju posle koronarnog događaja. Ovi podaci ukazuju na to da je prevencija težih infarkta sa terapijom klopidogrelom bila povezana i sa poboljšanom ventrikularnom funkcijom, ukazujući i na klinički značaj u redukciji ovih događaja (14).

U CHARISMA studiji (15) koja je obuhvatila 15 603 pacijenta sa dokumentovanim kardiovaskularnim oboljenjima, kontrolna grupa je dobijala 75–160 mg aspirina dnevno, a ispitivanoj grupi je dodavan i klopidogrel. Rezultati su potvrdili veću efikasnost kombinovane terapije u prevenciji infarkta miokarda, odnosno ishemijskog moždanog udara, a rizik od povećanog krvarenja nije bio značajno veći. Iako se klopidogrel ne može preporučiti u dugotrajnoj prevenciji, studija je potvrdila veću korist ove terapije u odnosu na potencijalni rizik (15).

Terapija klopidogrelom pre angiografije rezultovala je boljim efektima PCI (16, 17), a veći broj studija je potvrdio veću efikasnost kombinovane terapije aspirinom i klopidogrelom u odnosu na aspirin posle ugradnje stentova (18, 19, 20).

Meta analiza je pokazala da se kombinacijom klopidogrel-aspirin u odnosu na kombinaciju tiklopidin-aspirin postiže znatno veća efikasnost nakon ugradnje stenta (21).

Događaj	Placebo + aspirin	Klopidogrel + aspirin	RRR	p
KV smrt, infarkt miokarda, moždani udar	9,3%	11,4%	0,80	0.00009
KV smrt	5,1%	5,5%	0,93	>0.05
Moždani udar	1,2%	1,4%	0,86	>0.05
Infarkt miokarda	6,7%	5,2%	23%	<0.001
Infarkt sa ST elevacijom	3,1%	1,9%	40%	<0.001
Trombolitička terapija	2,0%	1,1%	43%	<0.001
Kongestivna srčana insuficijencija	4,4%	3,7%	18%	0.03

Tabela 2. Glavni rezultati CURE studije
RRR - redukcija relativnog rizika

Inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora

Ukupno tri leka su ispitivana za kliničku primenu: abciximab, eptifibatide i tirofiban. Ovi lekovi blokiraju poslednju kariku u kaskadi aktivacije trombocita, i to vezivanje fibrinogena i von Willebrand-ovog faktora za Gp IIb/IIIa receptore. Abciximab je monoklonalno antitelo, eptifibatide je ciklični peptid, a tirofiban je peptidomimetički inhibitor. Kliničke studije sa oralnim oblicima supstanci morale su se prekinuti zbog povećane učestalosti ishemijskih napada, odnosno ekscesivnih krvarenja (22, 23).

Rezultati studija primene ovih lekova uglavnom se odnose na njihovu primenu u okviru konzervativnih, odnosno invazivnih terapijskih mera kod pacijenata sa AKS.

Abciximab je testiran u GUSTO-4-ACS studiji. Približno 7 000 pacijenata su bili raspoređeni prema terapijskim režimima: placebo, abciximab u bolusu plus 24h infuzija ili abciximab u bolusu plus 48h infuzija. Svi pacijenti su osim toga dobijali aspirin. U grupama koje su primile ispitivani lek nije uočen signifikantno veći efekat terapije, ali je učestalost krvarenja bila znatno veća. Zaključak je da se abciximab ne preporučuje u okviru konzervativne terapije pacijenata sa AKS (24).

Eptifibatide i tirofiban su ispitivani u nekoliko studija, od kojih treba pomenuti PURSUIT (25) (11 000 pacijenata) i PRISM PLUS (26) (1 915 pacijenata). Obe studije su potvrdile značajnu redukciju mortaliteta, ali i nefatalnog infarkta miokarda u periodu od 6 meseci posle terapije. Takođe, nije uočeno povećanje frekvencije intrakranijalnog krvarenja, kao ni trombocitopenije.

Kada su u pitanju invazivne procedure, postoje tri meta analize koje su pratile uticaj Gp IIb/IIIa inhibitora u sklopu PCI (27). Dve su pokazale značajnu redukciju rizika od smrti i infarkta u prvih mesec dana, a terapija je ordinirana pre kateterizacije, kao i za vreme procedure. Slične rezultate je izneo i *Kong sa saradnicima* (28), gde je rizik znatno smanjen u grupi od 20 000 pacijenata. Važno je napomenuti da u ovim studijama nisu bili uključeni tienopiridini, a pacijentima nisu ugrađivani stentovi.

U TARGET studiji direktno su upoređivani abciximab i tirofiban. Dve trećine pacijenata su imali dijagnostikovani AKS. Abciximab je pokazao superiornije efekte u standardnim dozama u smislu redukcije rizika od smrti, infarkta ili urgentne revaskularizacije, ali samo za period od 30 dana, dok razlika u rizicima za šestomesečni odnosno godišnji period nije bila značajna (29).

Prva ispitivanja Gp IIb/IIIa antagonista nisu bila vezana za istovremenu primenu tienopiridina u terapiji

pacijenata sa AKS. To je doprinelo da trojna antiagregaciona terapija u to vreme nema dovoljno dokaza u pogledu efikasnosti i bezbednosti. Međutim, skorija ISAR-REACT-2 studija je potvrdila bolje ishode kombinacije abciximaba, klopidogrela u inicijalnoj dozi od 600 mg i aspirina u poređenju sa dvojnou terapijom (klopidogrel plus aspirin) kod visokorizičnih pacijenata sa AKS (30).

Ostali antiagregacioni lekovi

U manjim studijama ispitivani su i selektivni COX-1 inhibitori, koji su pokazali reverzibilnu aktivnost (sulfinpirazon, flurbiprofen, indobufen i triflusal). Ovi lekovi su dostupni u nekim evropskim zemljama, ali ne u SAD. Međutim, ova istraživanja nisu pokazala dovoljnu statističku snagu u proceni efikasnosti, ali i bezbednosti ovih supstanci u poređenju sa aspirinom (31).

Takođe, predmet istraživanja u poslednjoj deceniji su i tzv. TP antagonisti. TP receptor je G proteinski receptor čija stimulacija rezultira aktivacijom fosfolipaze C i povećanjem koncentracije inozitola i intracelularnog Ca. Istraživanja sa nekim od lekova iz ove grupe (ifetroban, sulotroban) su prekinuta u drugoj fazi kliničkog ispitivanja zbog rezultata koji nisu bili u skladu sa očekivanjima prilikom ispitivanja na eksperimentalnim životinjama (32).

U skladu sa rezultatima dosadašnjih studija Evropsko udruženje kardiologa kreiralo je preporuke za primenu antiagregacione terapije u prevenciji i lečenju AKS-a.

Preporuke Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za primenu antiagregacione terapije (38)

Preporuke za oralnu antiagregacionu terapiju

1. Aspirin se preporučuje svim pacijentima sa NSTEMI-AKS kod kojih nije kontraindikovan u inicijalnoj dozi 160–325 mg, i u prosečnoj dozi 75–100 mg u dužem periodu.
2. Za sve pacijente sa AKS klopidogrel preporučuje se u inicijalnoj dozi od 300 mg, a zatim 75 mg dnevno. Savetuje se do 12 meseci, u suprotnom je povećan rizik od krvarenja.
3. Svim pacijentima kod kojih je aspirin kontraindikovan, daje se klopidogrel.
4. Pacijentima kojima je indikovana invazivna procedura/PCI može se dati klopidogrel u dozi od 600 mg radi efikasnije i brže inhibicije trombocitne agregacije.
5. Pacijentima koji su na terapiji klopidogrelom, a kojima je indikovana hirurška intervencija (bypass), ona se odlaže za 5 dana od uzimanja poslednje doze leka.

Preporuke za primenu inhibitora Gp IIb/IIIa receptora

1. Kod pacijenata sa srednjim do visokim rizikom, posebno onih sa povišenim vrednostima troponina, ST depresijom ili dijabetesom, preporučuje se eptifibatide ili tirofiban kao inicijalna terapija, uz oralne antiagregacione agense.
2. Pacijenti koji primaju eptifibatide ili tirofiban pre angiografske procedure, treba da nastave sa istim lekom tokom i posle angiografije.
3. Kod visokorizičnih pacijenata koji pre PCI nisu primali neki od inhibitora Gp IIb/IIIa receptora, preporučuje se abciximab odmah nakon procedure.
4. Gp IIb/IIIa antagonisti se moraju dati u kombinaciji sa antikoagulantima.
5. Kada je PCI planirana u naredna 24h zajedno sa nekim od inhibitora Gp IIb/IIIa receptora, najsigurniji dokazi su vezani za primenu abciximaba.

Preporuke za prekidom antiagregacione terapije

1. Prekid dvojne antiagregacione terapije (klopidogrel plus aspirin) u prvih 12 meseci posle inicijalne epizode nije opravdan.
2. Prekid kod većine životno-ugrožavajućih krvarenja ili kod hirurških procedura (CNS) kod kojih i minorna krvarenja mogu izazvati ozbiljne posledice je obavezan.
3. Duži odnosno trajni prekid terapije aspirinom ili klopidogrelom bez kliničkih indikacija nije opravdan.

Preporuke kod pacijenata na politerapiji

1. NSAIL (neselektivni i COX-2 selektivni) ne bi trebalo primenjivati u kombinaciji sa aspirinom ili klopidogrelom.
2. Klopidogrel se može ordinirati uz sve statine.
3. Rutinsko određivanje inhibicije trombocitne agregacije kod pacijenata koji su na terapiji aspirinom i/ili klopidogrelom se ne preporučuje.

Područja koja zahtevaju dodatna istraživanja

Iako se poslednjih decenija intenzivno radilo na dokazivanju efikasnosti antiagregacione terapije, postoje još uvek izvesne nedoumice. Postalo je jasno da se bolji antiagregacioni efekat može postići kombinacijom dva ili tri agensa, uz očuvanu bezbednost od fatalnih krvarenja. Kada su u pitanju ispitivanja novih lekova, od značaja bi jedino moglo biti dokazano veća efikasnost u odnosu na primenu aspirina. Preciznije, otvaraju se dva pitanja:

- da li postoje pacijenti koji imaju određeni benefit primenom aspirina, ali čiji su dokazi nekompletni, odnosno
- dokazati efikasnost dodavanja nekog drugog antitrombotičnog leka aspirinu i gde bi se takve studije mogle iskoristiti.

Često razvoj infarkta miokarda prate i dva specifična stanja, koja su povezana sa srednjim rizikom od ozbiljnijih vaskularnih događaja i kod kojih ne postoje čvrsti dokazi efikasnosti primene aspirina: diabetes melitus (DM) i hronična bubrežna insuficijencija (HBI). Ostaje nejasna uloga antitrombotičnih lekova kod dijabetičara koji su sa malim rizikom, odnosno bez evidentnih kliničkih simptoma poremećaja cirkulacije. POPADAD studija je poredila efekte aspirina i placeba kod 1200 pacijenata sa DM, ali bez HBI, međutim ovaj broj nije bio dovoljan da potvrdi efikasnost i bezbednost terapije (34).

Pouzđano se zna da kod obolelih od HBI u završnom stadijumu kardijalni mortalitet raste i do 20 puta (35). Iako rezultati nekoliko studija sugerišu da antiagregaciona terapija može prevenirati ozbiljne vaskularne događaje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, postavlja se pitanje uticaja ove terapije na povećanje frekvencije krvarenja, s obzirom na to da bubrežne bolesti povećavaju ovaj rizik (36). Od interesa u perspektivi bi moglo biti ispitivanje aspirina kod različitih oblika oštećenja renalne funkcije u odnosu na placebo.

Meta analize su pokazale da dodatak dipiridamola aspirinu ne smanjuje značajno rizik od vaskularnih događaja, ali je interesantan zaključak da se ovom kombinacijom postiže znatno manja učestalost rekurentnog moždanog udara u odnosu na primenu samog aspirina. Ovo objašnjenje bi trebalo da stigne na kraju ESPRIT studije (37).

Velike studije, poput CURE ili CCS (Chinese Cardiac Study)(38) dokazale su efikasnost kombinacije klopidogrel plus aspirin u redukciji rizika od ozbiljnih vaskularnih događaja, odnosno kod pacijenata sa STEMI. Međutim, ostao je nejasan dalji benefit ove kombinacije. Dugotrajnije studije bi trebalo da pokažu da li je ova kombinacija efikasnija u odnosu na čist aspirin kod visokorizičnih pacijenata sa pređašnjim infarkt, moždanim udarom ili TIA, posebno kod onih pacijenata koji su ove događaje imali primenom isključivo aspirina.

ZAKLJUČAK

Antiagregaciona terapija ima značajan uticaj na prevenciju i terapiju velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa AKS. Aspirin, ukoliko se uključi ranije, u dužem periodu znatno utiče na redukciju većih ishemijskih događaja, uključujući smrtnost, infarkt miokarda i moždani udar.

Razvoj oralnih GP IIb/IIIa antagonista nije doveo do previše optimističnih rezultata. Naprotiv, studije su čak pokazale tendenciju povećanja mortaliteta posle primene ovih lekova.

Nasuprot njima, kada se antagonist ADP receptora klopidogrel doda aspirinu, postoji značajna redukcija mortaliteta, infarkta i inzulta u poređenju sa samim aspirinom. Ove pogodnosti nastupaju veoma brzo (u toku 2h) posle administracije 300 mg inicijalne doze, ukazujući na značaj uključivanja klopidogrela što je ranije moguće. Kada su aspirin i klopidogrel u kombinaciji do 30 dana postoji visoko značajna, približno 20% redukcija pomenutih KV događaja u terapiji do jedne godine. Ove prednosti su opservirane kod pacijenata sa indikovanom PCI i „bypass“ hirurģijom.

Kod pacijenata sa PCI koji su prethodno tretirani klopidogrelom i aspirinom i koji su dobili terapiju u trajanju do godine dana posle intervencije, zapažena je redukcija rizika od kardiovaskularne smrti ili MI za 31%. Ovaj korisni efekat ne zavisi od vremena intervencije, potpuno je bio isti kod onih koji su u prva 72h nakon simptoma imali PCI u odnosu na pacijente kojima je intervencija urađena kasnije (12, 38).

LITERATURA

- Ilić S. Akutni koronarni sindrom. U: Ilić S, Lović B, Marković V i sar. Interna medicina, Knjiga II. Niš, Prosveta 2004: 48–54.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28–66.
- Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Localso J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William Wilkins, 1998: 261–91.
- Kaushansky K. Regulation of megakaryopoiesis. In: Localso J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William Wilkins, 1998: 173–93.
- Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1b synthesis. *J Cell Biol* 2001; 154: 485–90.
- Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108: 7–13.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1287–94.
- 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.
- Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1998; 318: 1714–9.
- Savage S, Goldberg A, Bove A, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 93: 3194–200.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001; 86: 22–32
- Shamir R, Mehta MD, Salim Yusuf DPhil. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:15–23
- The CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- The CURE 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.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
- Szuk T, Homorodi N, Kristof E, et al. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300 mg loading dose immediately after coronary stenting versus pre-treatment 6 to 24 h before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J* 2007; 153: 289–95
- Bertrand M, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1587–603.
- Leon M, Baim D, Popma J, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1671.

20. Moussa M, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364–6.
21. Bhatt DL, Bertrand M, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9–14.
22. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 337–45.
23. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399–406.
24. Simoons ML. Effect of Gp IIb/IIIa inhibitor abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation. The GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
25. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoproteine IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436–43.
26. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoproteine IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
27. Roffi M, Chew DP, Bhatt DL, et al. Platelet glycoproteine IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1441–8.
28. Kong DF. Meta-analysis of survival with platelet glycoproteine IIb/IIIa inhibitors for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 651–55.
29. Moliterno DJ, Yakubov SJ, Hermann HC, et al. Outcomes at six months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355–60.
30. Kastrati A, Mehili J, Neumann FJ, Dotzer F, Graf I, Ibrahim M. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT-2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–38.
31. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001; 119: 359–65.
32. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Localzo J, Schafer Al. *Thrombosis and hemorrhage*. Baltimore: William Wilkins, 1998: 1181–92.
33. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. 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.
34. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 578–9.
35. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147–52.
36. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 5: 219–25.
37. The European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. Design of ESPRIT: An International Randomized Trial for Secondary Prevention after Non-Disabling Cerebral Ischaemia of Arterial Origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147–50.
38. Second Chinese Cardiac Study Collaborative Group. A randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 435–41.
39. <http://medscape.com/images/0326.gif>