

# Osobitosti otpornosti na antitrombocitne lijekove u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Jure Samardžić<sup>1,2</sup>, Hrvoje Jurin<sup>2</sup>, Ivo Planinc<sup>2</sup>, Marijan Pašalić<sup>2</sup>, Jana Ljubas Maček<sup>2</sup>, Boško Skorić<sup>1,2</sup>, Davor Miličić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

**SAŽETAK** Primjena antitrombocitnih lijekova, uz revaskularizaciju, temelj je za uspješno liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Unatoč suvremenom i pravodobnom liječenju u bolesnika s akutnom ishemijom srca mogući su novi aterotrombotični događaji. Razvoj novih antitrombocitnih lijekova, boljih potpornica (*stent*) i poboljšanja zbrinjavanja tih bolesnika, nisu uspjeli eliminirati pojavu rekurentnih ishemijskih događaja nakon inicijalnoga koronarnog incidenta. Borba s tim velikim javnozdravstvenim problemom mora se voditi na više razina preventivne, kurativne i rehabilitacijske medicine. U vremenu individualiziranoga pristupa liječenju, potrebne su učinkovite strategije prevencije i liječenja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kako bi se smanjio rizik za nove ishemijske događaje, a rizik za krvarenje ne bi znatno povećao. Izazovi u antitrombocitnoj farmakoterapiji tih bolesnika s vremenom će rasti zbog starenja stanovništva, kompleksnosti obolijevanja i komorbiditeta.

**KLJUČNE RIJEČI** akutni koronarni sindrom; antitrombocitni lijekovi; individualizirana terapija; infarkt miokarda; klinički ishodi

Akutni koronarni sindrom je ozbiljna i životno ugrožavajuća manifestacija koronarne bolesti koja nastaje naglo, najčešće zbog erozije ili rupture vulnerabilnog aterosklerotičnoga koronarnog plaka što dovodi do ubrzanog i kritičnog smanjenja ili prestanka protoka krvi kroz koronarnu arteriju te ishemije i nekroze srčanog mišića. Opisani događaji razvijaju se jer ogoljenje koronarnoga aterosklerotičnog plaka precipitira nastanak aterotromboze složenim mehanizmom aktivacije i agregacije trombocita međusobno, ali i s izloženim izvanstaničnim komponentama. Aktivirani trombociti također proizvode i otpuštaju kemijske supstancije koje potiču daljnje nakupljanje i aktivaciju trombocita te vazokonstrikciju i trombozu krvne žile. Zbog činjenice da trombociti imaju središnju ulogu u nastanku aterotromboze, antitrombocitna terapija je temelj u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, osobito onih koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji i ugrađivanju unutarkoronarnih potpornica, to jest, *stentova*. Kako je proces aktivacije trombocita kompleksan, više je mehanizama i puteva kojima različiti antitrombocitni lijekovi mogu inhibirati aktivnost trombocita (slika 1).<sup>1</sup>

Bez primjene lijekova koji inhibiraju reaktivnost trombocita, učinak koronarne revaskularizacije kojom se poboljšava i/ili ponovno uspostavlja protok krvi kroz sužene ili okludirane koronarne arterije ne bi bio potpun, a prognoza za bolesnika bila bi znatno lošija. Primjena dvojne antitrombocitne terapije (acetilsalicilna

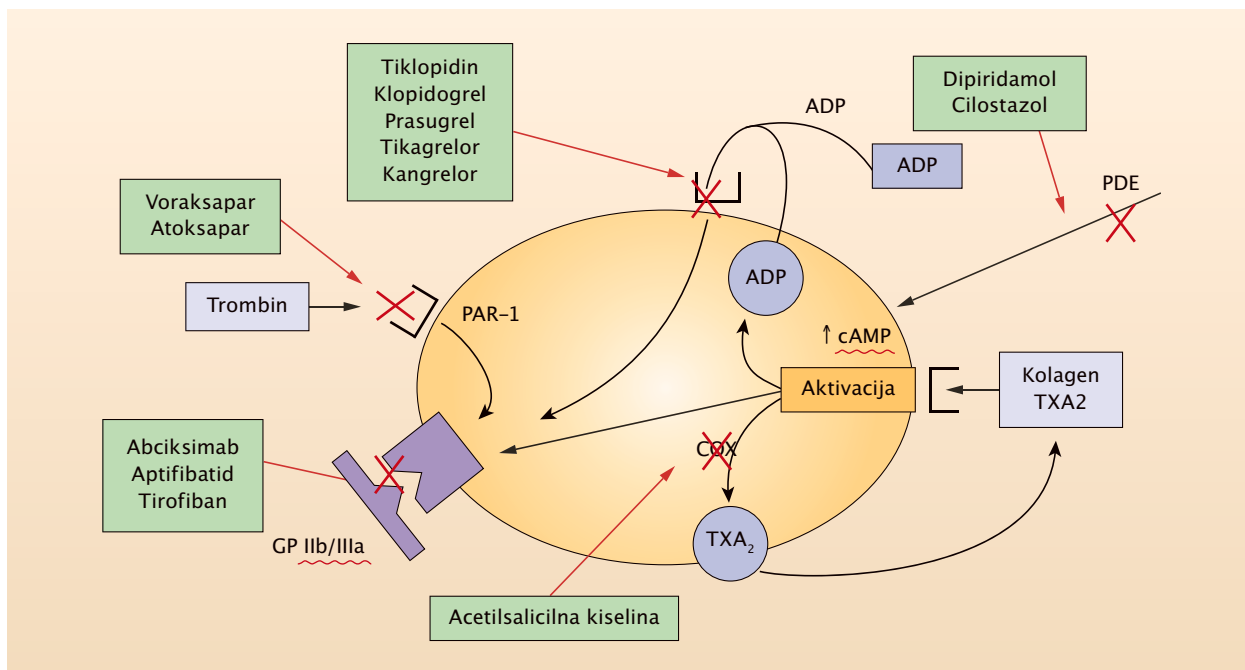
kiselina i inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub>) tijekom 12 mjeseci nakon akutnoga koronarnog sindroma poboljšava klinički ishod u bolesnika jer smanjuje broj neželjenih trombotičkih događaja kao što su tromboza u potpornici, nefatalni infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularna smrt.

## ACETILSALICILNA KISELINA

Acetilsalicilna kiselina je nesteroidni protuupalni lijek koji je i danas jedan od najprimjenjivijih lijekova u svijetu. Svoj antitrombocitni učinak ostvaruje neizravno inhibirajući ciklooksigenazu 1 (COX-1) koja sudjeluje u biosintezi prostaglandina i tromboksana A<sub>2</sub>, a koji je potentan stimulator aktivacije i agregacije trombocita. Antitrombocitni učinak acetilsalicilne kiseline je ireverzibilan jer trombociti ne posjeduju jezgru pa time ni mogućnost sinteze novog enzima.

Acetilsalicilna kiselina dokazano je učinkovita u smanjenju smrtnosti i neželjenih ishemijskih događaja u mnogih bolesnika ne samo s akutnim koronarnim sindromom, već i sa širim spektrom kardiovaskularnih bolesti kao što su stabilna *angina pectoris*, stanje nakon elektivne perkutane koronarne intervencije, ishemijski moždani udar i drugo.

Prema aktualno važećim smjernicama, acetilsalicilna kiselina se u akutnom koronarnom sindromu daje peroralno u dozi zasićenja od 150–300 mg kako bi se postigao brži antitrombocitni učinak, a nakon toga doživot-

**SLIKA 1.** Djelovanje antitrombotičnih lijekova (prilagođeno prema 1)

Zeleni pravokutnici – antitrombotični lijekovi; plavi pravokutnici i ljubičasti krugovi – agonisti agregacije  
 ADP – adenozin-difosfat; cAMP – ciklički adenozin-monofosfat; COX – ciklooksigenaza; GP IIb/IIIa – glikoproteinski receptori IIb/IIIa;  
 PAR-1 – proteazom aktivirani receptor; PDE – fosfodiesteraza; TXA<sub>2</sub> – tromboksan A<sub>2</sub>

no u dozi održavanja od 75–100 mg na dan bez obzira na vrstu akutnoga koronarnog sindroma i strategiju liječenja (konzervativno, perkutanom koronarnom intervencijom, fibrinolizom, kardiokirurškom revaskularizacijom).<sup>2,3</sup>

#### PERORALNI INHIBITORI RECEPTORA P2Y12

Tiklopidin je tienopiridin prve generacije. Pojavom klopidogrela postao je opsoletan jer je tiklopidin izazivao ozbiljne nuspojave kao što je aplastična anemija te se lošije podnosio i imao lošija farmakokinetička svojstva.

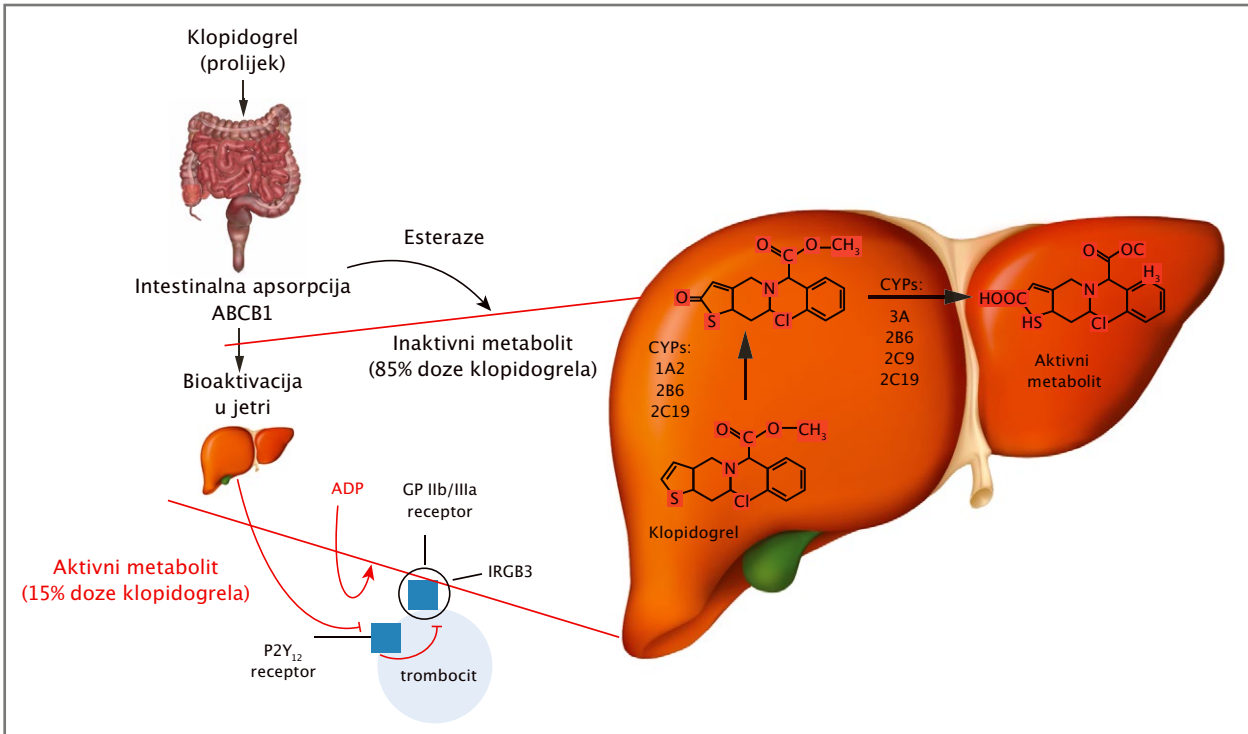
Klopidogrel je lijek koji pripada drugoj generaciji tienopiridina. Registriran je 1997. godine, a njegova učinkovitost u sekundarnoj prevenciji ishemijskih događaja i sigurnost primjene pokazana je mnogim istraživanjima i poduprta snažnim dokazima u skupinama bolesnika s različitim srčanožilnim bolestima, uključujući naravno i akutni koronarni sindrom bez obzira na odabranu reperfuzijsku strategiju liječenja.<sup>4,5</sup> Klopidogrel ireverzibilno inhibira funkciju trombocita, a učinak mu traje koliko i vijek samoga trombocita. Klopidogrel je prolijek koji se biotransformacijom metabolizira u aktivni oblik. Bioraspoloživost mu ne ovisi o hrani te se nakon peroralnog unosa jednim dijelom apsorbira u crijevima i veže na proteine plazme. Znatno dio lijeka u krvi se hidrolizom inaktivira (85%), dok se 15% lijeka u jetri izoenzimima citokrom-P450 oksidira u dva koraka u aktivni metabolit koji ireverzibilno inhibira P2Y12 receptor na trombocitima (slika 2).<sup>6,7</sup>

Unatoč razvoju potentnijih peroralnih inhibitora P2Y12 receptora, prasugrela i tikagrelora, primjena klopidogrela i dalje je raširena i indicirana u određenim subpopulacijama bolesnika kao što su oni sa stabilnom

koronarnom bolešću, bolesnici koji moraju trajno uzimati oralnu antikoagulantnu terapiju ili ako su noviji P2Y12 inhibitori nedostupni ili postoji kontraindikacija za njihovu primjenu.<sup>2,3,8</sup>

Prasugrel je tienopiridin treće generacije, registriran u Europi 2009. godine. Nakon inicijalne hidrolizacije prolijeka, za aktivaciju prasugrela je potreban samo jedan kemijski korak i to dominantno preko enzima CYP3A4 i CYP2B6. Prasugrel kao i klopidogrel, ireverzibilno inhibira ADP P2Y12 receptor na trombocitima i ima snažniji i uniformniji antitrombotični učinak od klopidogrela. Antitrombotični učinak prasugrela nastupa ranije u odnosu na klopidogrel zbog brže aktivacije lijeka te veće stabilnosti aktivnog spoja što ga čini otpornijim na djelovanje razgrađujućih enzima. Prasugrel se uzima peroralno u dozi zasićenja od 60 mg i dozi održavanja od 10 mg/dan. Istraživanje koje je dokazalo superiornost u liječenju prasugrelom naspram klopidogrela na velikom broju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, a koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji bilo je TRITON-TIMI 38. Rezultati navedenog istraživanja pokazali su da su bolesnici koji su bili na acetilsalicilnoj kiselini i prasugrelu imali relativno smanjenje kombiniranoga kardiocerebrovaskularnoga ishoda za 19% u odnosu na bolesnike koji su liječeni kombinacijom acetilsalicilne kiseline i klopidogrela, ali uz više epizoda krvarenja.<sup>9</sup> Prema aktualnim smjernicama Europskoga kardiološkog društva za liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, prasugrel općenito ima prednost pred klopidogrelom u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom, ali mu je primjena ograničena jer se ne preporučuje ako nije poznata koronarna anatomija bolesnika, to jest, ukoliko se ne

SLIKA 2. Bioaktivacija klopidogrela (prilagođeno prema 6)



ABCB – gen za glikoproteinski transporter (engl. *ATP-binding cassette protein subfamily B*); ADP – adenosin-difosfat; CYP – citokrom-P450; GP IIb/IIIa – glikoproteinski receptori IIb/IIIa

zna hoće li bolesnik biti liječen perkutanom koronarnom intervencijom ili ne. Prasugrel se ne preporučuje primijeniti u bolesnika koji su podvrgnuti elektivnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji ili ako je potrebna trajna oralna antikoagulantna terapija u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Također, prasugrel se ne preporučuje primijeniti u bolesnika koji su imali cerebrovaskularni inzult, tranzitorni ishemijski napadaj te u onih koji imaju manje od 60 kilograma i koji su stariji od 75 godina.<sup>2,3</sup>

Tikagrelor je prvi reverzibilni oralni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora na trombocitima, a blokira kaskadu agregacije vrlo brzo s maksimalnim antiagregacijskim učinkom nakon 30 minuta. Tikagrelor je ciklopentil-triazolo-pirimidin, antitrombotični lijek nove kemijske klase, a osim što ima reverzibilni i brži učinak, od tieno-piridina ga boljim čini i to što ne zahtijeva metaboličku aktivaciju kako bi postigao svoj učinak. Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje PLATO, s više od 18.000 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pokazalo je kliničku superiornost primjene tikagrelora s acetylsalicilnom kiselinom nad kombinacijom klopidogrela i acetylsalicilne kiseline u smislu znatne redukcije kardiovaskularne smrtnosti, akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta bez povećanja pojavnosti ukupnoga krvarenja, no uz veću incidenciju krvarećih epizoda nevezanih uz proceduru.<sup>10</sup> Tikagrelor je registriran za primjenu u Europi 2010. godine. Prema važećim smjernicama Europskoga kardiološkog društva u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, tikagrelor ima jednaku razinu preporuke kao i prasugrel.

Doza zasićenja tikagrelorom iznosi 180 mg, a doza održavanja od dva puta na dan po 90 mg.<sup>2,3</sup> Prasugrel i tikagrelor nisu međusobno uspoređivani u randomiziranim istraživanjima.

#### NEADEKVATNA INHIBICIJA REAKTIVNOSTI TROMBOCITA

Unatoč dvojnoj antiagregacijskoj terapiji održavanja neki bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imat će ponovno neželjeni ishemijski događaj.<sup>9,10</sup> Problem nedovoljne inhibicije reaktivnosti trombocita već je dugo prisutan. Zbog toga se osim novih lijekova razvila i tehnologija jednostavnog i brzog mjerenja reaktivnosti trombocita uređajima od kojih se neki mogu iskoristiti na kliničkim odjelima kako bi se mogao bolje vidjeti stupanj učinkovitosti lijekova, rizik ishemijskih i krvarećih događaja, predvidjeti ishod liječenja te u konačnici, optimizirati terapija i poboljšati ishod. Radna skupina Europskoga kardiološkog društva za trombozu preporučuje primijeniti *Multiplate*, *VerifyNow* ili *VASP-P* metodu (fosforilacija vazodilatatorom stimuliranoga fosfoproteina), a svjetlosnu agregometriju (povijesni zlatni standard) tek ako navedene metode nisu dostupne.<sup>10</sup> *Multiplate* i *VerifyNow* jednostavne su i brze metode za primjenu te spadaju u takozvane prikrevetne instrumente koji se nalaze na kliničkim odjelima. Terapijski prozor reaktivnosti trombocita u bolesnika liječenih blokatorom P2Y<sub>12</sub> receptora određen je konsenzusom (slika 3).<sup>11,12</sup>

Do pojave novih P2Y<sub>12</sub> inhibitora, problem neadekvatnog učinka acetylsalicilne kiseline, a osobito

**TABLICA 1.** Čimbenici koji se povezuju s oslabljenim učinkom klopidogrela

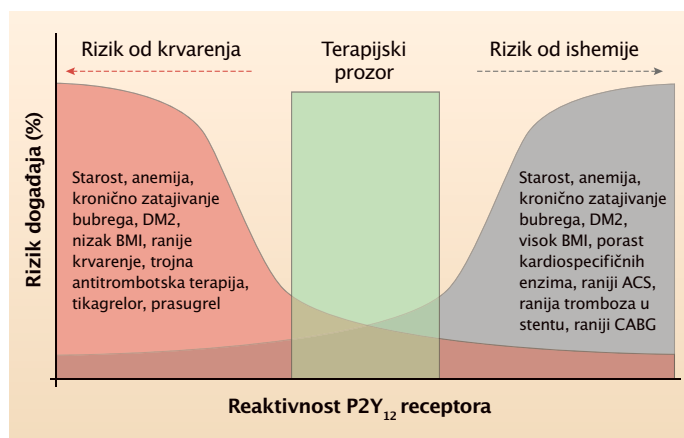
Bolesti	Stanični čimbenici	Genetika	Ostalo
<ul style="list-style-type: none"> <li>akutni koronarni sindrom</li> <li>šećerna bolest</li> <li>hiperkolesterolemija</li> <li>pretilost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pojačana sinteza trombocita</li> <li>pojačana ekspozicija ADP-a</li> <li>aktivacija preko P2Y12 neovisnog puta (kolagen, adrenalin, trombin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geni CYP izoenzima</li> <li>geni membranskih receptora trombocita</li> <li>gen za P-gp transporter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nesuradljivost</li> <li>neadekvatna doza</li> <li>starija dob</li> <li>preegzistentna varijabilnost funkcije trombocita</li> <li>interakcije lijekova</li> </ul>

ADP – adenzin-difosfat; CYP – citokrom-P450; P-gp – P-glikoprotein

klopidogrela bio je posebno zanimljiv znanstvenoj zajednici. Iako kompletno inhibira enzim COX-1, pitanje prisutnosti rezistencije na acetylsalicilnu kiselinu intenzivno se istraživalo. U CURRENT-OASIS 7 istraživanju u koje je uključeno više od 25.000 bolesnika pokazano je da povišena doza održavanja acetylsalicilne kiseline (300–325 mg na dan) u odnosu na standardnu dozu održavanja 75–100 mg/dan ima jednaku stopu pojavnosti neželjenih ishemijskih događaja uz veću pojavnost gastrointestinalnoga krvarenja.<sup>13</sup> U velikom istraživanju ASCET nije utvrđena povezanost povišene reaktivnosti trombocita uz acetylsalicilnu kiselinu s pojavnostu rekurentnih ishemijskih događaja, a analiza podataka međunarodnoga registra ADAPT-DES nije našla razlike između izmjerenih reaktivnosti trombocita kao odgovora na acetylsalicilnu kiselinu u bolesnika s trombozom ili bez tromboze u potpornici.<sup>14,15</sup> Zbog navedenoga, učinak acetylsalicilne kiseline na funkciju trombocita nije potrebno posebno pratiti i ne preporučuje se.

Od 2003. godine u literaturi se opisuje fenomen rezistencije na klopidogrel, to jest fenomen oslabljenog odgovora na klopidogrel. Pokazano je da je učinkovitost klopidogrela distribuirana pravilnom Gaussovom krivuljom.<sup>16</sup> Interindividualna varijabilnost odgovora na klopidogrel posljedica je više uzroka i pod utjecajem je kliničkih, staničnih i genskih čimbenika (tablica 1). Neuspjeh terapije klopidogrelom definiran je kao nedovoljno postignuta inhibicija P2Y12 receptora uz terapiju mjerena određenim agregometrijskim uređajima i laboratorijskim metodama. Oslabljen učinak klopidogrela pokazao se kao jak i neovisan čimbenik koji povećava rizik rekurentnih ishemijskih događaja i procjenjuje se da ga ima 20–30% bolesnika. Osim interindividualne razlike u učinku klopidogrela, varijacije u odgovoru na klopidogrel mogu se pojaviti i u istog bolesnika tijekom vremena.

Poznavajući složeni mehanizam bioaktivacije klopidogrela, mnoga su istraživanja ispitivala utjecaj polimorfizma gena koji kodiraju enzime odgovorne za apsorpciju i bioaktivaciju klopidogrela te membranski receptor P2Y12. Najznačajnijim za farmakodinamički učinak klopidogrela pokazao se polimorfizam CYP2C19 izoenzima koji sudjeluje u oba koraka biotransformacije klopidogrela s vrlo značajnom kontribucijom. Nosilaštvo alela CYP2C19\*2 povezano je s povećanim rizikom za ponovne ishemijske događaje. Zbog navedenoga, i američka je regulatorna agencija za lijekove FDA (engl.

**SLIKA 3.** Terapijski prozor reaktivnosti trombocita u bolesnika liječenih blokatorom P2Y12 receptora (prilagođeno prema 11)

ACS – akutni koronarni sindrom; BMI – indeks tjelesne mase; CABG – aortokoronarno premoštenje; DM2 – dijabetes melitus tipa 2

Food and Drug Administration), uz klopidogrel, izdala upozorenje u kojemu navodi da bolesnici koji su nositelji alela CYP2C19\*2 slabije metaboliziraju lijek i imaju povišeni rizik za ishemijske događaje.<sup>17</sup> Nasuprot tome, poznato je da je alel CYP2C19\*17 povezan s pojačanom aktivnošću CYP2C19 enzima te posljedičnim pojačanim učinkom klopidogrela i većim rizikom za krvarenje.<sup>18</sup> Skupina istraživača Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu sa Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb (uključujući autore ovoga članka, op. ur.) pokazala je da se kontinuiranim praćenjem reaktivnosti trombocita tijekom 12 mjeseci i prilagođivanjem terapije da bi postigla i održala optimalna inhibicija trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i inicijalno oslabljenim odgovorom na klopidogrel može poboljšati klinički ishod i nadvladati nepovoljnu gensku predispoziciju za oslabljenu biotransformaciju klopidogrela.<sup>19,20</sup> To je bilo prvo randomizirano istraživanje koje je ispitivalo mogu li se takvom strategijom unaprijediti ishodi u takvih, visokorizičnih bolesnika.

Noviji oralni P2Y12 inhibitori prasugrel i tikagrelor imaju mnogo uniformniji i jači učinak u odnosu na klopidogrel te su se njihovom pojavom na tržištu eliminirali nedostaci dotadašnjih opcija u trajnijem antitrombotičnom liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Ipak, osim što pokazuju znatno viši stupanj inhibicije na trombocite i pojačan rizik od krvarenja, novija opservacijska istraživanja pokazala su

da je oslabljen učinak na trombocite mogući i uz njihovu primjenu, no u puno manjoj mjeri. Također, u odnosu na klopido­gre­l, farmakogenetička istraživanja nisu pokazala da genski polimorfizam ima znatnu ulogu u učinku prasugrela i tikagrelora. Zbog navedenoga i dalje je preporuka za uzimanje dugotrajnije antitrombocitne terapije uglavnom univerzalna. Nužno je svakako istaknuti da bolesnik može imati novi neželjeni ishemijski događaj i kad su P2Y12 receptori potpuno blokirani, to jest kad je učinak maksimalan jer se trombociti mogu aktivirati putevima neovisnim o ADP-receptorima.

#### PROBLEM IMPLEMENTACIJE INDIVIDUALIZIRANOG ANTITROMBOCITNOG LIJEČENJA

Priča o otpornosti na antitrombocitne lijekove može se na kraju svesti na priču o otpornosti na klopido­gre­l. Iako su određena manja klinička istraživanja pokazala korisnost prilagođivanja terapije inhibitorima P2Y12 receptora prema testovima reaktivnosti trombocita na klinički ishod, do sada provedena velika, randomizirana, kontrolirana istraživanja nisu pokazala korisnost prilagodbe antiagregacijskog liječenja povišenjem doze klopido­gre­la ili zamjenom klopido­gre­la potentnijim inhibitorom P2Y12 receptora.<sup>21-23</sup> Nedostatci provedenih istraživanja jesu male stope neželjenih događaja, uključivanje uglavnom bolesnika niskog rizika tj. bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, vjerojatna hipodoziranost određenog udjela bolesnika, nedostatna primjena novih P2Y12 inhibitora te neuzimanje u obzir vremenskih varijacija u antitrombocitnom učinku bez cilja da se dostigne i održava adekvatna inhibicija trombocita. Istraživanja s bolesnicima višeg rizika (bolesnici s akutnim koronarnim sindromom) još su u tijeku, a prema aktualnim smjernicama i dosadašnjem znanju, rutinska primjena testova za određivanje reaktivnosti trombocita ne preporučuje se. To se može razmotriti u krojenju terapije u određenih bolesnika koji uzimaju klopido­gre­l, a imaju u anamnezi trombozu u potpor­nici, upitnu suradljivost, sumnju na oslabljen odgovor ili visok rizik za krvarenje.<sup>8</sup> Dodatni ograničavajući čimbenik u individualiziranom pristupu antitrombocitnom liječenju prema reaktivnosti trombocita svaka­ko je činjenica što nijedan test agregabilnosti ne može kvantificirati i opisati čitavu kompleksnost biologije i funkcije trombocita te da postoji u određenoj mjeri i varijabilnost između različitih testova. U smjernicama se ne preporučuje ni rutinsko provođenje genotipizacije CYP2C19 u bolesnika na terapiji klopido­gre­lom, ali bi u određenih bolesnika to moglo biti korisno ako bi rezultat obrade mogao promijeniti način liječenja.

#### PERSPEKTIVA INDIVIDUALIZIRANOG ANTITROMBOCITNOG LIJEČENJA

Noviji P2Y12 inhibitori smanjili su incidenciju rekurentnih ishemijskih događaja nakon akutnoga koronarnog sindroma, ali je nisu eliminirali te su povećali relativni

rizik za određene krvareće komplikacije. Za sada nema naznaka da će se uskoro pojaviti neki novi peroralni antitrombocitni lijek s još boljim karakteristikama. Idealni antitrombocitni lijek trebao bi imati brz učinak, dostupan antidot, biti jeftin, siguran i jednostavan za uzimanje. Pitanje koje se postavlja jest: možemo li sadašnju dostupnu antitrombocitnu terapiju još više individualizirati kako bi svaki bolesnik imao najmanji mogući rizik za ishemiju, ali i za krvarenje? Opcija praćenja reaktivnosti trombocita i eventualne prilagodbe terapije prema rezultatima još nije napuštena. Randomizirana klinička istraživanja koja ispituju učinak prilagodbe inhibicije P2Y12 receptora prema testovima reaktivnosti trombocita i CYP2C19 genotipu u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom još su u tijeku. Moguća buduća strategija liječenja može biti da se kombinacijom više kliničkih, laboratorijskih i intervencijskih parametara procjenjuje rizik ishemijskih i krvarećih događaja koji bi navodio liječenje. Može se pretpostaviti da će nekim bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom klopido­gre­l biti sasvim dovoljan inhibitor P2Y12 receptora da ih adekvatno zaštiti. Liječnici će biti sve više suočeni s novim izazovima u antitrombocitnom liječenju jer neće morati samo razmišljati o dodatnom smanjenju rizika za ishemijske događaje, već i o riziku za nastanak ijtrogenoga krvarenja. Nerijetko je vrlo teško procijeniti taj rizik jer se neki čimbenici rizika za ishemijske i krvareće incidente preklapaju (starija dob, anemija, kronično zatajivanje bubrega, šećerna bolest). Potrebno je također ispitati, mijenja li se stopa neželjenih događaja ako se rano, vrlo trombogeno razdoblje nakon akutnoga koronarnog sindroma „prebrodi“ jačim P2Y12 inhibitorom, a potom nastavi s klopido­gre­lom kad je rizik ishemije manji. Na tom tragu i istraživačka skupina u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rebro provodi svoja daljnja ispitivanja. Ne zna se, također, jesmo li dodirnuli plafon u smanjenju neželjenih događaja nakon akutnoga koronarnog događaja? Ne postoji veliko istraživanje koje je ispitalo može li se primjerice, acetilsalicilna kiselina uz primjenu novih P2Y12 inhibitora dugoročno izostaviti da bi se smanjila stopa krvarenja bez utjecaja na ishemijske događaje.

#### ZAKLJUČAK

Dvojna antitrombocitna terapija acetilsalicilnom kiselinom i inhibitorom P2Y12 receptora danas je temelj u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom 12 mjeseci kako bi se prevenirali budući aterosklero­tički događaji. Unatoč liječenju, neki će bolesnici imati neželjene ishemijske, a u manjoj mjeri i ozbiljne krvareće događaje. Neadekvatna inhibicija trombocita ili rezistencija pojam je koji se najviše veže uz klopido­gre­l – tienopiridin druge generacije, koji je i danas najviše primjenjivani inhibitor P2Y12 receptora. Izvjesno je da će u budućnosti pristup antitrombocitnom liječenju biti sve više individualiziran i prilagođen bolesniku. Daljnja su istraživanja nužna kako bi se optimiziralo liječenje i poboljšali ishodi u tih visokorizičnih bolesnika.

## Characteristics of antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome

Jure Samardžić<sup>1,2</sup>, Hrvoje Jurin<sup>2</sup>, Ivo Planinc<sup>2</sup>, Marijan Pašalić<sup>2</sup>, Jana Ljubas Maček<sup>2</sup>, Boško Skorić<sup>1,2</sup>, Davor Miličić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Department for Cardiovascular Diseases, University Hospital Center Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Antiplatelet therapy and revascularization are essential for the successful treatment of patients with acute coronary syndrome. Despite modern and timely medical treatment a certain proportion of patients with acute coronary ischemia will develop new atherothrombotic events. The development of new antiplatelet drugs, improvement in stent technology and care for these patients failed to eliminate the recurrence of ischemic events after the initial coronary incident. The struggle with this immense public health problem must be conducted on more levels in preventive, curative and rehabilitative medicine. At the time of the individualized approach to the treatment, there is a need for effective strategies for prevention and treatment of patients with acute coronary syndrome in order to reduce the risk of new ischemic events, without significantly increasing the risk of bleeding. Challenges in antiplatelet pharmacotherapy of these patients will eventually increase due to the aging population, the complexity of the disease and comorbidities.

**KEY WORDS** acute coronary syndrome; myocardial infarction; precision medicine; platelet aggregation inhibitors; treatment outcome

### LITERATURA

- Schafer AL. Antiplatelet therapy. *Am J Med.* 1996 Aug;101(2):199–209.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569–619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267–315.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001 Aug 18;358(9281):527–33.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7):494–502.
- Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics.* 2009 Nov;10(11):1799–817.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):363–75.
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541–619.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al.; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014 Jan;35(4):209–15.
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al.; Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2261–73.
- CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):930–42.
- Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Heart Assoc.* 2012 Jun;1(3):e000703.
- Stone GW, Witzenschnitzer B, Weisz G, et al.; ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013 Aug 17;382(9892):614–23.
- Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 16;50(16):1541–7.
- U.S. Department of Health and Human Services. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. [Online]. 2010. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm> Last accessed May 29, 2016.
- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan;79(1):103–13.
- Samardžić J, Krpan M, Skoric B, et al. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Nov;38(4):459–69.
- Samardžić J, Božina N, Skoric B, et al. CYP2C19\*2 genotype influence in acute coronary syndrome patients undergoing serial clopidogrel dose tailoring based on platelet function testing: Analysis from randomized controlled trial NCT02096419. *Int J Cardiol.* 2015;186:282–5.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011 Mar 16;305(11):1097–105.
- Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al.; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29;367(22):2100–9.
- Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jun 12;59(24):2159–64.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Jure Samardžić, dr. med.  
Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
E-mail: jure.samardzic@gmail.com; jsamardzic@mef.hr  
Telefon: +385 1 236 7467