

# Antitrombotska terapija u koronarnih bolesnika s visokim ishemijskim rizikom

---

**Novosel, Martin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:103543>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martin Novosel**

**ANTITROMBOTSKA TERAPIJA  
U KORONARNIH BOLESNIKA  
S VISOKIM ISHEMIJSKIM RIZIKOM**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof. dr. sc. Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## KRATICE

**IPA** - Inhibicija agregacije trombocita (engl. *Inhibition of Platelet Aggregation*)

**UFH** - nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*)

**LMWH** - niskomolekularni heparin (engl. *Low-molecular-weight heparin*)

**APTV** - aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme

**HIT** - heparin inducirana trombocitopenija (engl. *Heparin induced thrombocytopenia*)

**DES** - stent koji otpušta lijek (engl. *Drug-eluting stent*)

**BMS** - metalni stent bez farmakološke potpore (engl. *Bare metal stent*)

**PCI** - perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous coronary intervention*)

**ACS** - akutni koronarni sindrom (engl. *Acute coronary syndrome*)

**AIM** - akutni infarkt miokarda

**CVI** - cerebrovaskularni inzult (engl. *Cerebrovascular insult*)

**STEMI** - infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)

**NSTEMI** - infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *Non-ST-elevation myocardial infarction*)

**CCS** – kronični koronarni sindrom (engl. *Chronic coronary syndrome*)

**DAPT** - dvostruka antiagregacijska terapija (engl. *Dual Antiplatelet Therapy*)

**CABG** - operacija aortokornarnog premoštenja (engl. *Coronary artery bypass graft surgery*)

**ESC** - Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

**AHA/ACCF** - Američko srčano udruženje/Američki fakultet kardiološke fondacije (engl. *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation*)

**JCS** - Japansko cirkulacijsko društvo (engl. *Japanese Circulation Society*)

**PRECISE DAPT** - predikcija komplikacija krvarenja kod bolesnika podvrgnutih postavljanju stenta i naknadnoj dualnoj antiagregacijskoj terapiji (engl. - *Predicting Bleeding. Complication in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*)

# SADRŽAJ

## 1. SAŽETAK

## 2. SUMMARY

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.      | UVOD .....  | 1  |
| 1.1     | <i>Bolest koronarnih arterija</i> .....   | 1  |
| 1.2     | <i>Vrste antitrombotske terapije</i> .....  | 2  |
| 1.2.1   | Antiagregacijski lijekovi .....   | 2  |
| 1.2.2   | Antikoagulantni lijekovi .....  | 5  |
| 2.      | STRATIFIKACIJA RIZIKA ISHEMIJE I KRVARENJA .....  | 8  |
| 3.      | STRATEGIJE ANTITROMBOTSKE TERAPIJE .....  | 11 |
| 3.1     | <i>Perkutana koronarna intervencija</i> .....   | 12 |
| 3.1.1   | Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u STEMI .....                                  | 12 |
| 3.1.1.1 | Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u STEMI .....                        | 14 |
| 3.1.2   | Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u NSTEMI .....                                 | 15 |
| 3.1.2.1 | Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u NSTEMI .....                       | 17 |
| 3.1.3   | Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u stabilnih CCS .....                          | 19 |
| 3.1.3.1 | Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u stabilnih CCS .....                | 20 |
| 3.1.4   | Post-PCI strategija antitrombotske terapije u akutnom koronarnom sindromu .....           | 21 |
| 3.1.4.1 | Smjernice post-PCI strategije antitrombotske terapije u akutnom koronarnom sindromu ..... | 23 |
| 3.1.5   | Post-PCI strategija antitrombotske terapije u stabilnih CCS .....                         | 25 |
| 3.1.5.1 | Smjernice post-PCI strategije antitrombotske terapije u CCS .....                         | 26 |
| 3.2     | <i>Operacija aortokoronarnog premoštenja</i> .....  | 27 |
| 3.2.1   | Preoperativne strategija antitrombotske terapije urgentne/emergentne CABG operacije<br>28 |    |
| 3.2.1.1 | Smjernice preoperativne antitrombotske strategije urgentne/emergentne CABG .....          | 28 |
| 3.2.2   | Preoperativne strategija antitrombotske terapije elektivnog CABG .....                    | 29 |
| 3.2.2.1 | Smjernice preoperativne antitrombotske strategije elektivnog CABG .....                   | 29 |
| 3.2.3   | Postoperativna strategija antitrombotske terapije nakon CABG operacije .....              | 30 |
| 3.2.3.1 | Smjernice postoperativne antitrombotske strategije nakon CABG operacije .....             | 31 |
| 5.      | ZAKLJUČAK .....   | 32 |
| 6.      | ZAHVALE .....   | 34 |
| 8.      | ŽIVOTOPIS .....   | 46 |

## SAŽETAK

Martin Novosel

### Antitrombotska terapija u koronarnih bolesnika s visokim ishemijskim rizikom

Strategije antitrombotske terapije u koronarnih bolesnika s visokim ishemijskim rizikom opisane su u brojnim znanstvenim radovima i smjernicama raznih kardioloških društva. Cilj ovog preglednog rada je sveobuhvatni pregled relevantne literature i smjernica antitrombotskog liječenja koronarnih bolesnika u različitim okolnostima koronarne bolesti. Antitrombotska terapija sastoji se od antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova i čini temelj farmakološkog liječenja koronarnih bolesnika. Adekvatna primjena antitrombotske terapije obuhvaća ocjenjivanje rizika ishemije nasuprot riziku krvarenja za svakog pojedinog bolesnika, a bolesnici stratificirani u skupinu visokog ishemijskog rizika zahtijevaju posebnu strategiju primjene antitrombotske terapije. U procjeni rizika ishemije i krvarenja nakon PCI koriste se PRECISE-DAPT i DAPT bodovni sustavi te ESC smjernice za NSTEMI iz 2020. godine. Strategije antitrombotske terapije raspravljene su prije i nakon zahvata revaskularizacije. Prije perkutane koronarne intervencije u STEMI bolesnika indicirana je acetilsalicilna kiselina u kombinaciji s visokopotentnim P2Y12 inhibitorom (tikagrelor ili prasugrel), a neposredno prije dodaje se antikoagulans (nefrakcionirani heparin). Kod NSTEMI prednost primjene ima prasugrel s acetilsalicilnom kiselinom uz nefrakcionirani heparin neposredno prije zahvata. Kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću klopidogrel uz acetilsalicilnu kiselinu je lijek izbora (tikagrelor ili prasugrel su razmotreni kod složenog zahvata revaskularizacije). Nakon PCI u sklopu akutnog koronarnog sindroma, standardna je antitrombotska terapija u trajanju od 12 mjeseci, a kod pacijenata visokog ishemijskog rizika razmatra se produženje terapije (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor u reduciranoj dozi). Nadalje, novitet u izboru antitrombotske terapije nakon PCI je reducirana doza rivaroksabana. U kroničnom koronarnom sindromu nakon PCI indicirana je antitrombotska terapija u trajanju od 6 mjeseci. Prije CABG operacije potrebna je deeskalacija antitrombotske terapije, a nastavak nakon 48 do 96 sati postoperativno. Adekvatna primjena antitrombotske terapije zahtijeva strogo individualiziran pristup. Opis smjernica i tablični prikaz preuzet je iz najnovijih smjernica Europskog kardiološkog društva, te uspoređen sa smjernicama kardioloških društava Sjedinjenih Američkih Država, Kanade i Japana.

**Ključne riječi:** antitrombotska terapija, koronarni bolesnici s visokim ishemijskim rizikom, perkutana koronarna intervencija, aortokoronarno premoštenje

## SUMMARY

Martin Novosel

### Antithrombotic therapy in coronary patients with high ischemic risk

There are numerous different guidelines and papers that are written and applied to the antithrombotic treatment of coronary patients with high ischemic risk. This presents a great challenge for a cardiologist to find the optimal antithrombotic therapy and weigh the bleeding risk to antithrombotic benefit ratio in every patient. The paper aims to comprehensively review the existing strategies of antithrombotic treatment in different types of coronary patients. Antithrombotic therapy includes antiplatelet and anticoagulant agents, which are a basis of pharmacological therapy in patients with coronary artery disease. Coronary patients with high ischemic risk require a particular strategy for the application of antithrombotic therapy. The PRECISE-DAPT and DAPT scoring systems and the 2020 ESC guidelines for NSTEMI are used to assess the risk of ischemia and bleeding after PCI. Antithrombotic therapy strategies were discussed before and after the revascularization procedure. Prior to percutaneous coronary intervention in patients with STEMI, acetylsalicylic acid is indicated in combination with a highly potent P2Y12 inhibitor (ticagrelor or prasugrel), and an anticoagulant (unfractionated heparin) is given immediately before. In NSTEMI, prasugrel with acetylsalicylic acid and unfractionated heparin immediately before the procedure are preferred. In patients with stable coronary artery disease, clopidogrel with acetylsalicylic acid is the drug of choice (ticagrelor or prasugrel are considered in a complex revascularization procedure). Following PCI as part of an acute coronary syndrome, antithrombotic therapy for 12 months is the standard treatment, and prolonged therapy (clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor in a reduced dose) is considered in patients with high ischemic risk. Furthermore, a novelty in the choice of antithrombotic therapy after PCI is the reduced dose of rivaroxaban. In chronic coronary syndrome after PCI, antithrombotic therapy for six months is indicated. Deescalation of antithrombotic therapy is required before CABG surgery and continuation after 48 to 96 hours postoperatively. Adequate application of antithrombotic therapy requires a strictly individualized approach. Guidelines reviewed in these papers are the European Society of Cardiology, American College of Cardiology, Japan Circulation Society, and Canadian Cardiovascular Society.

**Keywords:** antithrombotic treatment, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery, coronary patients with high ischemic risk

## 1. UVOD

### 1.1 Bolest koronarnih arterija

Kardiovaskularne bolesti su na vrhu ljestvice mortaliteta u Republici Hrvatskoj, u 2016. godini od kardiovaskularnih bolesti umrlo je 23 190 osoba, odnosno 45% ukupno umrlih. Vodeća dijagnoza je ishemijska bolest srca s udjelom od 20,2% od svih podskupina kardiovaskularnih bolesti. (1) Osnova patofiziologije ishemijske koronarne bolesti je stvaranje aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama. Aterosklerotski plak se komplicira stvaranjem krvnog ugruška s posljedicom opstrukcije protoka krvi kroz koronarne krvne žile, rezultirajući akutnom ishemijom srčanog mišića. Trombociti u fiziološkim uvjetima cirkuliraju kroz krvne žile bez značajne interakcije sa stijenkom krvnih žila. Progresija razvoja aterosklerotskog plaka može dovesti do erozije ili rupture istog i izlaganja subendotelnog protrombogenog matriksa krvi, te interakcije s trombocitima. Osim razvoja ugruška na mjestu progresije plaka, interakcija s trombocitima izaziva upalni odgovor koji ubrzava progresiju ateroskleroze. Trombociti izloženi subendotelnom matriksu ulaze u postupni proces koji obuhvaća sljedeće korake: adhezija, aktivacija, agregacija i sekrecija. Rezultat toga je formiranje ugruška i (sub)okluzija krvne žile. (2) Evidentirana je i hiperaktivnosti trombocita kao rizični faktor razvoja koronarne arterijske bolesti te postoje razne metode mjerenja aktivnosti trombocita, a veliki problem predstavljaju bolesnici rezistentni na antiagregacijsku terapiju. Fenotipske razlike aktivnosti trombocita i odgovor na antiagregacijsku terapiju zahtijevaju još daljnjih istraživanja. (3)(4) U stvaranju krvnog ugruška uz trombocite aktivira se i koagulacijski sustav. Kaskadna aktivacija niza faktora ishodi pretvaranje fibrinogena u fibrin, sastavnog djela formiranja krvnog ugruška. U bolesnika s akutnim infarktom miokarda zabilježena je stimuliranost koagulacijskog sustava, primjerice ubrzana potrošnja protrombina, fibrinogena, otpuštanje sCD40L faktora, povećana razina interleukina 6 i slično. (5) Prema tome uz antiagregacijsku terapiju u koronarnih bolesnika indicirana je i antikoagulantna terapija. (6) Osobe s razvijenom aterosklerozom koronarnih krvnih žila i posljedičnim suženjem čine koronarne bolesnike, a napredovanjem ateroskleroze ili trombozom plaka može se razviti akutni koronarni sindrom, što je po život opasno stanje. Metode revaskularizacije u liječenju akutnog koronarnog sindroma vrlo često zahtijevaju postavljanje stranog tijela ili prenosnice u svrhu



održavanja krvne opskrbe srčanog mišića, što je također mjesto moguće tromboze i reinfarkcije prethodno revaskulariziranog područja srčanog mišića. (7) U opisu antitrombotske terapije nisu uključeni bolesnici s fibrilacijom atrijske. Bolesnici s fibrilacijom atrijske zahtijevaju posebne strategije antitrombotske terapije, stoga nisu tema ovog diplomskog rada.

## **1.2 Vrste antitrombotske terapije**

Antitrombotska terapija sastavni je dio farmakoloških metoda liječenja kroničnog koronarnog sindroma (CCS) i akutnog koronarnog sindroma (ACS). Vrsta i vrijeme trajanja antitrombotske terapije ovisi o: vrsti akutnog koronarnog sindroma (infarkt miokarda s ili bez elevacije ST segmenta), metodi revaskularizacije, riziku ishemije i riziku krvarenja, o čemu je raspravljeno u glavnom djelu. Antitrombotska terapija sastoji se od antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova.

### **1.2.1 Antiagregacijski lijekovi**

Trombociti su regulirani s tri kategorije tvari. Prvu grupu čine tvari koje nastaju izvan trombocita i djeluju na trombocitnu membranu, a to su: katekolamini, kolagen, trombin i prostaciklin. Drugu skupinu čine: ADP, prostaglandin D<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub> i serotonin A, odnosno tvari koje nastaju unutar trombocita i djeluju na trombocitnu membranu. Zadnju skupinu čine tvari koje nastaju i djeluju unutar trombocita, odnosno: tromboksan A<sub>2</sub>, ciklički nukleotidi cAMP i cGMP i kalcijevi ioni. S obzirom na navedena mjesta regulacije trombocitne funkcije razvijeni su lijekovi: inhibitor sinteze prostaglandina tromboksan A<sub>2</sub> (acetilsalicilna kiselina), inhibitori ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptora (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), inhibitori glikoproteinskog IIb/IIIa receptora (abciximab, tirofiban, eptifibatid) i dodatno dipiridamol i cilostazol. (8)

Acetilsalicilna kiselina pripada skupini kiselih nesteroidnih protuupalnih lijekova s analgetičkim, protuupalnim i antipiretičkim svojstvima, a u nižim dozama ima antiagregacijska svojstva. Acetilsalicilna kiselina acetilira serinske ostatke (Ser 529 u COX 1 i Ser 516 COX2) i time inaktivira COX 1 i COX 2 enzime. Inhibicija enzima COX 2 objašnjava protuupalna i antipiretička svojstva Aspirina, dok COX 1 antitrombotska. Za postizanje antitrombotskog efekta (inhibicija COX 1 enzima) dovoljna je primjena niske doze u dužim razmacima. Trombocitne stanice nemaju jezgru što im onemogućava resintezu enzima, stoga inhibicija enzima traje kao i

životni vijek trombocita (7-10 dana). Inhibicija COX 1 dovodi do izostanka sinteze tromboksana A<sub>2</sub> koji je induktor agregacije trombocita i potentni vazokonstriktor. Acetilsalicilna kiselina u cilju antitrombotske terapije najviše je učinkovita u rasponu doze od 50 - 375 mg na dan. (9) Koncentracija acetilsalicilne kiseline u plazmi najviša je nakon 30 minuta, a inhibicija trombocita je evidentna unutar jednog sata. Acetilsalicilna kiselina se deacetilira spontanom hidrolizom ili esterazama lociranim u intestinalnom zidu, eritrocitima i jetri za vrijeme apsorpcije i nakon u glavni aktivni metabolit, salicilatnu kiselinu. Salicilatna kiselina se u velikoj mjeri (80-90%) veže za bjelančevine plazme i brzo se raspodjeljuje po tijelu. Slobodna salicilatna kiselina se konjugira u jetri u glavne metabolite. Metaboliti koji su nastali u jetri izlučuju se mokraćom, kao i slobodna salicilatna kiselina koja nije metabolizirana. Brzina izlučivanja salicilatne kiseline ovisna je o dozi, zbog ograničenja kapacitetom jetrenih enzima. Što je doza veća bit će više jetreni enzimi zasićeni i više će slobodne salicilatne kiseline biti izlučeno bubrezima. Izlučivanje nepromijenjene salicilatne kiseline raste usporedno s dozom i ovisno je o pH mokraće. Poluvrijeme eliminacije nakon primjene niskih doza iznosi od dva do tri sata, a nakon primjene visokih doza oko 15 sati. Varijabilnost koncentracije salicilatne kiseline povezuje se uz dob i spol. (9)(10) Nuspojave acetilsalicilne kiseline nužno je poznavati jer je na drugom mjesto po u ukupnoj potrošnji lijekova u 2019. godini u Republici Hrvatskoj, a najviše se upotrebljava u svrhu antiagregacijske terapije. (11) Najznačajnije nuspojava je oštećenje probavne sluznice i posljedično tome krvarenja iz probavnog sustava, a povećana je incidencija intrakranijalne hemoragije. Acetilsalicilna kiselina oštećuje probavnu sluznicu svojim topikalnim i sistemskim učinkom. Glavni mehanizam oštećenja je deplecija prostaglandina. Rizični faktori za nastanak krvarenja su: starija životna doba, prisutnost peptičkog ulkusa, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* i konkomitantna upotreba drugih lijekova (drugi antitrombotski lijekovi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, inhibitori ponovne pohrane serotonina). Zaštita želučane sluznice inhibitorima protonske pumpe uz eradikacija *Helicobacter pylori* smanjuje pojavnost nuspojave gastrointestinalnog sustava. (12)(13)

Klopidogrel pripada skupini tienopiridina. Antiagregacijsko svojstvo postiže sprječavanjem vezanja adenzin difosfata (ADP) na trombocitne receptore P2Y<sub>1</sub> i P2Y<sub>12</sub>. Posljedično tome izostaje aktivacija kompleksa GPIIb/IIIa te agregacija trombocita. (9) Klopidogrel je predlijevak, čiji aktivni metabolit ima antiagregacijski učinak. Oralni administrirani klopidogrel se apsorbira iz crijeva, približno 50% oralne doze dospjeva u krvotok. Velika

proporcija klopidogrela (85-90%) se hidrolizira u jetri u neaktivni metabolit karboksilne kiseline. Preostali dio klopidogrela se biokativira u dva koraka, prvo u 2-okso-klopidogrel, inaktivni, intermedijarni metabolit, zatim u farmakološki aktivan metabolit R-130964 (clop-AM). Bioaktivaciju klopidogrela katalizira nekoliko jetrenih enzima CYP skupine (CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4). Trenutne studije ukazuju da enzim CYP2C19 je najviše zaslužan za nastanak aktivnog metabolita. (14) Vrijeme od oralne administracije do antiagregacijskog učinka je oko dva sata, ali maksimalan učinak se postiže tijekom osam sati. Inhibicija trombocitnih receptora je ireverzibilna i traje koliko i vijek zahvaćenih trombocita. Eliminacija klopidogrela se odvija mokraćom i stolicom. (9) Glavna nuspojava je krvarenje i gastrointestinalni simptomi poput proljeva i nelagode. (15) Nadalje, sadašnji podaci ukazuju na visoku prevalenciju (5-40%) bolesnika koji ne postižu terapijski antiagregacijski odgovor primjenom klopidogrela. Mehanizam u podlozi rezistencije na klopidogrel su varijacije u intestinalnoj apsorpciji, interakcije s drugim lijekovima i individualna varijacija CYP jetrenih enzima ključnih u nastanku aktivnog metabolite klopidogrela. (16)(17)

Tikagrelor pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina. Peroralni je, direktno djelujući antiagregacijski lijek sprječavajući ADP vezanje na trombocitne receptore P2Y1 i P2Y12, ali učinak je reverzibilan. Dodatni mehanizam djelovanja je i podizanje endogene razine adenzina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1). Povećana razina adenzina uzrokuje vazodilataciju te posljedično povećanje koronarnog protoka krvi. Tikagrelor se administrira oralno, bioraspoloživost lijeka je oko 36%. (9)(18) Tikagrelor postiže antiagregacijski učinak neovisno o aktivaciji, a metaboliziranje CYP3A enzimom nastaje jedini aktivni metabolit tikagrelora AR-C124910XX. Antiagregacijski učinak prikazan je srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (IPA). Tikagrelor udarnom dozom od 180 mg postiže IPA od 40-50% za 30 minuta, a maksimalni učinak za dva sata (IPA više od 70%). Usporedno, klopidogrel 40-50% IPA učinak postiže za 2-4 sata, a prasugrel za jedan sat. Primjenom zdrobljene tablete tikagrelora maksimalni učinak se postiže za 30 minuta do 1 sat. (18)(19) Povećana učestalost asimptomatskih ventrikularnih pauza zahtjeva oprez kod bolesnika s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja. Može se javiti i dispneja blažeg do umjerenog intenziteta. Rjeđe nuspojave su oštećenje bubrežne i jetrene funkcije, i trombotična trombocitopenična purpura. (19)

Prasugrel pripada skupini tienopiridina. Prasugrel je predlijek, čiji aktivni metabolit nastaje u jetri. Aktivni metabolit inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita ireverzibilnim vezanjem na

ADP receptore tipa P2Y<sub>12</sub> na trombocitima. (9) Nakon oralne administracije je oko 79% prasugrela apsorbirano. Prasugrel je hidroliziran u crijevima u tiolakton koji se u jetri pretvara u aktivni metabolit R138727, reakcijama koje su primarno katalizirane enzimom CYP3A4. Maksimalne plazmatske koncentracije postižu se za oko 30 minuta. Približno 70% prasugrela eliminira se mokraćom, dok oko 27% stolicom. Glavna nuspojava je povećan rizik krvarenja. Oprez je potreban kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C). Nije potrebno prilagođavati dozu kod bubrežnih bolesnika. (20)

Kangrelor je izravni antagonist receptora P2Y<sub>12</sub> trombocita, što onemogućuje aktivaciju i agregaciju trombocita. Primjenjuje se intravenski (i.v.) u bolus dozi koja se nastavlja infuzijom. Bioraspoloživost je 100% i trenutna, vršna plazmatska koncentracija se postiže dvije minute od bolus doze. Veže se na proteine plazme 97% - 98%. Kangrelor se brzo defosforilira u plazmi i nastaje primarni metabolit, nukleozid. Poluvijek je neovisan o dozi i iznosi 3-6 minute. Okvirno se 58% izlučuje putem urina, a 35% je nađeno u stolici. Indiciran je u koronarnih bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, a nisu dobili peroralni inhibitor P2Y<sub>12</sub> receptora ili kod bolesnika kod kojih nije moguća peroralna primjena. Najčešće nuspojave su dispneja i krvarenje. (21)

### **1.2.2 Antikoagulantni lijekovi**

U neizravne inhibitore trombina i faktora Xa spadaju nefrakcionirani heparin (UFH) i niskomolekularni heparin (LMWH). U izravne inhibitore trombina glavni predstavnik parenteralnih je bivalirudin, a od oralnih je dabigatran. U neizravne inhibitore Xa faktora spada fondaparinuks, dok izravne čine: rivaroksaban, apiksaban i endoksaban.

Nefrakcionirani heparin ili visokomolekularni heparin sulfatni je mukopolisaharid s molekularnom masom u rasponu od 3000 do 30 000 Daltona. Biološki učinak nefrakcioniranog heparina ovisi o prisutnosti endogenog antikoagulansa antitrombina. Nefrakcionirani heparin prevodi antitrombin III u aktivni oblik. Heparinom aktiviran antitrombin III ima tisuću puta veću katalitičku aktivnost usporedno izostanku prisutnosti heparina. Aktivirani antitrombin III postiže antikoagulantni učinak vezanjem ponajprije za trombin (IIa) i faktor Xa, manje za druge faktore stvarajući stabilne kompleksne molekule, što ishodi smanjenoj trombogenosti. (8)(22) Nefrakcionirani heparin nije moguća apsorbirati iz probavnog sustava, stoga primjena je isključivo

intravenska ili subkutana. Intravenska primjena rezultira neposrednim antikoagulantnim djelovanjem, dok nastup učinka nakon subkutane aplikacije iznosi 20 do 30 minuta. Biološka raspoloživost iznosi od 25-30%. (23) Zbog negativnog naboja veže se za proteine, pretežno lipoproteine niske gustoće, globuline i fibrinogen. Poluživot heparina u plazmi prosječno iznosi 90 minuta, ali na poluživot značajno utječe doza, način primjene i individualne razlike. Manji dio heparina se eliminira staničnim mehanizmima (makrofazi i endotelne stanice), dok veće doze se eliminiraju putem urina. Nakon intravenske primjene nefrakcioniranog heparin u visokim dozama do 50% se može izlučiti urinom nepromijenjeno. S obzirom na varijabilnost potrebno je praćenje vrijednosti aktiviranog parcijalnog protrombinskog vremena (APTV). Praćenje trombocita je preporučeno, zbog mogućnosti razvoja heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). (23)(24)

Niskomolekularni heparin nastaje depolimerizacijom nefrakcioniranog heparina. Molekularna masa niskomolekularnog heparina iznosi 3500 do 6500 Daltona. Niskomolekularni heparina slično nefrakcioniranom prevodi antitrombin III u aktivni oblik i stvara stabilne inaktivne kompleks s faktorima zgrušavanja. Farmakodinamički niskomolekularni heparin u kompleksu s antitrombinom III selektivnije veže faktor Xa od trombina. Stoga se razlika niskomolekularnog od nefrakcioniranog heparina izražava u omjeru inaktivacije faktora Xa i trombina. Nefrakcionirani heparin omjer anti Xa prema anti IIa-aktivnosti iznosi 1:1, dok niskomolekularni iznosi od 2:1 do 8:1. U Hrvatskoj registrirani predstavnici ove skupine su: enoksaparin, dalteparin, nadroparin i reviparin. Nadalje svojstva farmakokinetike se odnose na enoksaparin. Molekularna masa enoksaparina iznosi 4500 Daltona, osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, u određenim istraživanjima se iznose dodatna antitrombotska i protuupalna svojstva enoksaparina. (23)(25) Enoksaparin se aplicira subkutano ili intravenski, bioraspoloživost na temelju anti-Xa aktivnosti iznosi gotovo 100%. Nakon jedne subkutane doze poluživot u plazmi je približno 5 sati. Eliminira se isključivo bubrezima nakon metaboliziranja u jetri (desulfatacije i/ili depolimerizacije). Niskomolekularni heparin ne zahtijeva kontrolu APTV-a, zbog niske sklonosti vezanju za proteine, izlučivanju iz bubrega neovisno o dozi i visokoj bioraspoloživosti. Manji je rizik nastanka HIT-a u odnosu na nefrakcionirani heparin. (23)(25)(26)

Fondaparinuks je neizravni inhibitor faktora Xa. Neizravno interakcijom s antitrombinom III inaktivira isključivo faktor Xa, dok na trombin nema utjecaja. Fondaparinuks povećava aktivnost antitrombina III za oko tristo puta. Nakon subkutane primjene fondaparinuks bioraspoloživost je 100%. Vršna plazmatska koncentracija se postiže za dva sata. Fondaparinuks

se ne veže značajno za druge proteine plazme, izuzev antitrombina III. Poluvrijeme eliminacije je u prosjeku 19 sati. Nema dokaza o metaboliziranju, oko 80 % se izlučuje neizmijenjeno preko bubrega. Od nuspojava osim krvarenja, zabilježena je glavobolja, gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i proljeva. (27)

Bivalirudin je direktni inhibitor trombina (ne zahtijeva interakciju s antitrombinom III). Bivalirudin se reverzibilno veže na katalitičko i fibrinogen vezujuće mjesto slobodnog trombina, i na vezani trombin u ugrušku. Nadalje, zabilježena inhibicija drugih koagulacijskih faktora i sprječavanje trombin posredovane agregacije trombocita. Antikoagulantna aktivnost intravenskog bivalirudina mjerljiva nakon približno 5 minuta nakon završetka infuzije. Nakon subkutane administracije vršna koncentracija u plazmi postignuta je za jedan do dva sata. Bivalirudin se brzo distribuira između plazme i ekstracelularne tekućine te se ne veže na proteine plazme (osim trombina), ni eritrocite. Bivalirudin je peptid te se protezama metabolizira u aminokiseline. Bivalirudin nije metaboliziran s jetrenim enzimima, a izlučuje se bubrezima. Poluživot je oko 30 minuta kod normalne bubrežne funkcije. (28)

## 2. STRATIFIKACIJA RIZIKA ISHEMIJE I KRVARENJA

Prije uvođenju antitrombotske terapije razmatra se individualni rizik tromboze u odnosu na rizik krvarenja. Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2020. godine iznose kriteriji po kojima se bolesnici dijele na one visokog ili srednjeg rizika tromboze, odnosno ishemije. Kliničkom procjenom i poznavanjem bolesnikove kardiovaskularne anamneze i/ili koronarne anatomije, bolesnici su svrstani u kategoriji kompleksne koronarne arterijske bolesti ili nekompleksne koronarne arterijske bolesti. Kompleksna koronarna arterijska bolest i prisutan barem jedan dodatan kriteriji (pojačivač rizika ili tehnički aspekt) čini skupinu bolesnika s visokim rizikom ishemije. Prikazano u tablici 1. Bolesnici s visokim ishemijskim rizikom kandidati su za produljeno liječenje antitrombotskom terapijom nakon provedenog zahvata revaskularizacije, što će biti opisano u odjeljku 3. (29)

**Tablica 1** Kriteriji rizika za produljenu terapiju s dodatnim antitrombotskim lijekom  
Modificirano po Collet (2020.) (29)

| Visoki trombotski rizik (klasa IIa)   | Srednji trombotski rizik (klasa IIb)   |
|---|--|
| Kompleksna koronarna arterijska bolest i barem jedan kriterij   | Nekompleksna koronarna arterijska bolest   |
| <b>Pojačivači rizika</b>  |  |
| Šećerna bolest koja zahtjeva terapiju   | Šećerna bolest koja zahtjeva terapiju  |
| Anamneza ponovljenog infarkta miokarda  | Anamneza ponovljenog infarkta miokarda   |
| Bilo koja višezilna koronarna arterijska bolest   | Polivaskularna bolest (koronarna arterijska bolest uz perifernu arterijsku bolest) |
| Polivaskularna bolest (koronarna arterijska bolest uz perifernu arterijsku bolest)  | Kronična bubrežna bolest sa eGFR 15-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>                  |
| Preuranjena (< 45 godina) ili ubrzana (nova lezija u vremenskom okviru 2 godine) koronarna arterijska bolest                  |  |
| Konkomitantna sistemska upalna bolest (npr. Humani virus imunodeficijencije, sistemski eritematozni lupus, kronični artritis) |  |
| Kronična bubrežna bolest sa eGFR 15-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   |  |
| <b>Tehnički aspekti</b>   |  |
| Najmanje 3 stenta postavljena   |  |
| Najmanje 3 lezije liječene  |  |

|  |  |
|--|--|
| Totalna duljina stenta > 60 mm                         |  |
| Anamneza kompleksne revaskularizacije                  |  |
| Anamneza tromboze stenta na antiagregacijskoj terapiji |  |

Također, u odluci strategije antitrombotskog liječenja, razmatra se individualni rizik krvarenja. Postoji više raznih sustava bodovanja u svrhu stratifikacije bolesnika s obzirom na rizik krvarenja. ESC smjernice iznose kriterije prema “Academic Research Consortium for High Bleeding Risk”. Bolesnici velikog rizika krvarenja imaju zadovoljen najmanje jedan glavni ili dva mala kriterija. Prikazano u tablici 2. (29)

**Tablica 2** glavni i manji kriteriji za rizik krvarenja prema “Academic Research Consortium for High Bleeding Risk” za vrijeme perkutane koronarne intervencije

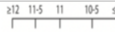
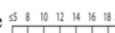
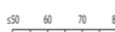
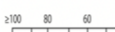











Modificirano po Collet (2020.) (29)

| Glavni kriteriji   | Manji kriteriji  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Očekivana dugotrajna primjena oralnih antikoagulansa</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dob preko 75 godina</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Teška ili „end stage“ kronična bubrežna bolest (eGFR &lt; 30 mL/min)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Srednja kronična bubrežna bolest (eGFR 30-59 mL/min)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin &lt; 11g/dL</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin 11-12,9 g/dL za muškarce ili 11-11,9 g/dL za žene</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Spontano krvarenje koje zahtjeva hospitalizaciju i/ili transfuziju u posljednjih 6 mjeseci ili bilokada ako je ponavljajuće</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Spontano krvarenje koje zahtjeva hospitalizaciju i/ili transfuziju u posljednjih 12 mjeseci, ne zadovoljavajući glavne kriteriji</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Srednja ili teška trombocitopenija prije perkutane koronarne intervencije (&lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kronična primjena nesteroidni protuupalnih lijekova ili kortikosteroida</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kronična hemoragijska dijateza</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ishemijski moždani udar bilo kada, ne zadovoljavajući glavne kriteriji</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciroza jetre s portalnom hipertenzijom</li> </ul>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktivna maligna bolest (izuzev nemelanomskih kožnih karcinoma) unutar 12 mjeseci</li> </ul>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Prijašnja spontana intrakranijalna hemoragija (bilo kada)</li> <li>Prijašnja traumatska intrakranijalna hemoragija unutar 12 mjeseci</li> <li>Prisutnost moždane arteriovenska malformacija</li> <li>Srednje do teški ishemijski udar (NIHS skala &gt; 5) unutar 6 mjeseci</li> </ul> |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nedavna velika operacija ili trauma unutar 30 dana prije perkutane koronarne intervencije</li> <li>Neodgodiva velika operacija na dualnoj antiagregacijskoj terapiji</li> </ul>   |  |



Stratifikacije navedenih rizika u koronarnih bolesnika ishodilo je razvoju alata procjene rizika i duljine primjene antitrombotske terapije. Primjer takvih ljestvica kod bolesnika liječenih perkutanom koronarnom intervencijom je PRECISE DAPT i DAPT bodovne ljestvice prikazane u tablici 3. PRECISE DAPT bodovanje se računa u vrijeme ugradnje koronarnog stenta. PRECISE DAPT obuhvaća: razinu hemoglobina, broj bijelih krvnih stanica, dob, klirens kreatinina i anamnezu krvarenja. Raspon rezultata je od 0-100, a granična vrijednost je 25. Ako bolesnik ima rezultat više ili jednako 25 preporučeno trajanje dvostruke antiagregacijske terapije je skraćeno (3 do 6 mjeseci), dok rezultat manji od 25 indicira normalno ili produženo trajanje (12 do 24 mjeseci) antiagregacijske terapije. DAPT bodovanje se računa nakon već provedene 12 mjesecne dualne antiagregacijske terapije bez nuspojava. DAPT bodovanje obuhvaća: dob, pušenje cigareta, šećerna bolest, akutni infarkt miokarda (AIM), prijašnji PCI ili infarkt miokarda, paklitaksel stent (stent s otpuštanjem lijeka), stent promjera manjeg od 3 mm, kronično zatajivanje srca s ejskijskom frakcijom lijevog ventrikula manjom od 30% i venski graft stent. Raspon rezultata je od -2 do 10. Ocjena veća ili jednaka 2 indicira produljeno dualnu antitrombotsku terapiju (30 mjeseci), dok rezultat manji od 2 standardno trajanje (12 mjeseci). (30) Implementacija navedenih bodovnih sustava bit će prikazana u odjeljcima 3.1.4.1 i 3.1.5.1.

**Tablica 3** Bodovni sustav validiran za odluku trajanja antiagregacijske terapije. Modificiran prema Valgimigli (2017.) (30)

|   | PRECISE - DAPT score  | DAPT score   |
|---|---|--|
| Vrijeme primjene                        | Za vrijeme postavljanja koronarnog stenta   | Nakon 12 mjeseci DAPT bez nuspojava  |
| Strategija trajanja DAPT                | Kratki DAPT (3 - 6 mjeseci)<br>Standardni/Dugi DAPT (12 - 24 mjeseci)   | Standardni DAPT (12mjeseci)<br>Dugi DAPT (30 mjeseci)  |
| Računanje rizika                        | Hemoglobin <br>Bijele krvne stanice <br>Dob <br>Klirens kreatinina <br>Prijašnje krvarenje <br>Broj bodova  | Dob <br>Pušenje cigareta <br>Šećerna bolest <br>Infarkt miokarda <br>Prijašnji PCI ili infarkt miokarda <br>Paklitaksel-otpuštajući stent <br>Promjer stenta < 3mm <br>KSZ LVEF < 30% <br>Venski graft stent  |
| Raspon bodova                           | od 0 do 100 bodova  | -2 do 10 bodova  |
| Cut - off vrijednost u donošenju odluka | Rezultat $\geq 25$ - Kratki DAPT<br>Rezultat < 25 - Standardni/Dugi DAPT  | Rezultat $\geq 2$ - dugi DAPT<br>Rezultat < 2 - Standardni DAPT  |
| Kalkulator                              | <a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>  | <a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>   |

### 3. STRATEGIJE ANTITROMBOTSKE TERAPIJE

Predstojeći odjeljci su podijeljeni na vrstu revaskularizacije bolesnika s koronarnom bolešću, a zatim na odgovarajuću strategiju antitrombotske terapije prije i nakon zahvata. Preoperativne strategije primjene antitrombotske terapije odnosi se na bolesnike kod kojih angiografijom još nije dokazana anatomija i okluzija koronarnih krvnih žila. Nakon svakog opisanog zahvata bit će priložen opis i tablica smjernica Europskog kardiološkog društva te usporedba s kardiološkim društvima Sjedinjenih Američkih Država, Kanade i Japana. Za razumijevanje smjernica bitno je razlikovati razinu dokaza i klasu preporuke, što se može vidjeti iz tablice 4. i 5.

**Tablica 4** Razine dokaza. Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

|                 |   |
|-----------------|---|
| Razina dokaza A | Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili metaanaliza                        |
| Razina dokaza B | Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija |
| Razina dokaza C | Suglasnost stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri          |

**Tablica 5** Klase preporuka. Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

| Klasa preporuke  | Objašnjenje   | Preporučljivost korištenja |
|------------------|---|----------------------------|
| <b>Klasa I</b>   | Dokaz i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura blagotvorna, uporabljiva, i učinkovita                             | Preporučeno i indicirano   |
| <b>Klasa II</b>  | Proturječni dokazi i/ili mišljenja o upotrebljivosti/učinkovitosti terapije   |                            |
| <i>Klasa IIa</i> | Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti   | Treba se razmotriti        |
| <i>Klasa IIb</i> | Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna   | Može se razmotriti         |
| <b>Klasa III</b> | Dokaz i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv | Nije preporučljivo         |

### **3.1 Perkutana koronarna intervencija**

Perkutana koronarna intervencija (PCI) je minimalno invazivni, ne operacijski zahvat uspostavljanja protoka krvi u jednom ili više segmenata koronarne cirkulacije. Zahvat se sastoji od perkutane transluminalne koronarna angioplastike s ili bez postavljanja stenta. Od stentova koriste se obični metalni stentovi (BMS) i stentovi koji otpuštaju lijek (DES). Osim navedenog koriste se metode aterektomije, brahiterapije i intravaskularne litotripsije. (32) Prema svim vodećim smjernicama prva linija liječena STEMI (infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta) je PCI, a primjena idealne adjuvantne antitrombotske terapije je područje rasprave. (33) Hiperaktivnost trombocita u stanju akutnog infarkta miokarda je temelj indikacije antitrombotske terapije. Nadalje, izvođenje perkutane koronarne intervencije pridonosi hiperaktivnosti trombocita. (34) Prema ESC smjernicama o revaskularizaciji iz 2018. godine stentovi koji otpuštaju lijek su preporučeni za sve PCI neovisno o kliničkoj prezentaciji, tipu lezije, očekivanog trajanja dualne antiagregacijske terapije, konkomitantne antikoagulantne terapije i planirane nesrčane operacije. (31)

#### **3.1.1 Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u STEMI**

Prije perkutane koronarne intervencije u bolesnika s kliničkom dijagnozom STEMI primjenjuje se dvostruka antiagregacijska terapija, što najčešće označava kombinaciju acetilsalicilne kiseline i inhibitora ADP P2Y<sub>12</sub> receptora. Uloga primjene dvostruke antiagregacijske terapije je smanjenje dodatne infarkcije miokarda prije PCI zahvata te smanjenje rizika od rane okluzije stenta nakon PCI. (35)(36)(37)(38) Izbor je peroralna primjena acetilsalicilne kiseline i inhibitora ADP P2Y<sub>12</sub> receptora od kojih prasugrel ili tikagrelor zbog veće potentnosti, bržeg učinka i izostanaka rezistencije imaju prednost nad klopidoogrelom. (35)(39)(40) Klopidoogrel ima prednost kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji s anamnezom hemoragijskog moždanog infarkta, odnosno bolesnik s visokim rizikom krvarenja i bolesnika s bolestima jetre. Intravenska primjena kangrelora, terapijska je opcija u bolesnika koji nisu primili dualni antiagregacijsku terapiju prije PCI ili ne mogu apsorbirati oralnu terapiju. (41) ATLANTIC studija najrelevantnije je objavljeno istraživanje vezano uz vrijeme primjene dualne antiagregacijske terapije. ATLANTIC studija je usporedila ishode bolesnika koji su tikagrelor dobili pre-hospitalno s bolesnicima koji su tikagrelor dobili u kateterizacijskom laboratoriju, razmak između primjene je bio u prosjeku 31 minutu. U rezultatima nije bilo razlike primarnih

ishoda (rezolucija 70% ST-elevacija ili TIMI 3 protoka). Nadalje, krvarenje je bilo podjednako u obje skupine, dok stopa tromboze stenta nakon 24 sata od PCI i nakon 30 dana je bila manje učestala u pre-hospitalno liječene grupe. U navedenoj studiji subgrupa bolesnika koja pre-hospitalno nije dobila morfij imala je bolje primarne ishode (veća rezolucija ST elevacije prije PCI). (42) Pre-hospitalnu administraciju dualne antiagregacijske terapije pokazuje bolje reperfuzijske rezultate pri primarnoj PCI ako će transport do bolnice biti duži od očekivanog. (43) Prije PCI indicirana je i antikoagulacijska terapija. Iako nema placebo kontroliranih randomiziranih studija za primjenu antikoagulansa u primarnoj PCI, njihova upotreba datira iz vremena kada se vršila samo perkutana koronarna angioplastika, a primjena im je nastavljena i danas u eri stentova. (43) Nekoliko većih studija uspoređuje vrste peri-proceduralne antikoagulantne terapije. HORIZONS-AMI studija randomizira bolesnike sa STEMI s početkom simptoma unutar 12 sati u dvije terapijske skupine. Prva prima UFH s GP IIb/IIIa inhibitorom, dok druga monoterapiju bivalirudinom. Učestalosti primarnih ishoda, odnosno smrt, reinfarkcija, revaskularizacija, cerebrovaskularni inzult (CVI) su bile podjednake u obje grupe bolesnika nakon 30 dana, ali s manjim rizikom krvarenja u bivalirudin grupi. U bivalirudin grupi učestalost tromboze stenta je bila veća unutar prvih 24 sata, dok nakon prvih 24 sata do 30 dana takva razlika više nije prisutna. Smanjeni mortalitet svih uzroka manji je u bivalirudin grupi nakon prve i treće godine praćenja. (44) SWEDHEART studija iz 2017. godine raspoređuje bolesnike u dvije skupine, prva je liječena heparinom, a druga bivalirudinom. Skupine su praćene 180 dana od zahvata te su uspoređeni primarni ishodi (mortalitet, infarkt miokarda i velika krvarenja). U ovoj studiji obuhvaćeni su i STEMI i NSTEMI, a rezultati nisu pokazali prednost bivalirudina nad heparinom. (45) U EUROMAX studiji, grupa liječena bivalirudinom pokazuje manji rizik primarnih ishoda smrti i velikih krvarenja, ali uz veći rizik tromboze stenta unutar 24 sata od PCI, nasuprot grupe liječene heparinom (većina je primala UFH). (46) Studija HEAT-PPCI, podupire veći rizik tromboze stenta u bivalirudin grupi nasuprot nefrakcioniranom heparinu. Nadalje, u skupini s bivalirudinom pokazana je veća učestalost smrtnosti, CVI i reinfarkta nakon 28 dana praćenja. (47) BRIGHT studija uspoređuje tri strategije antikoagulantne terapije bolesnika sa STEMI. Prva skupina prima bivalirudin infuzijom (medijan trajanja infuzije je 3 sata post-PCI), druga skupina monoterapiju UFH, a treća skupina UFH s GP IIb/IIIa inhibitorom. Prva skupina bolesnika (bivalirudin infuzija) bilježi manju učestalost primarnih ishoda (mortalitet, reinfarkcija, CVI, revaskularizacija) i krvarenja nasuprot ostalih. Veća učestalost tromboze stenta u prvoj

skupini nije zabilježena. (48) ATOLL studija uspoređuje primjenu nefrakcioniranog heparina i niskomolekularnog heparina (enoksaparin) u primarnom PCI. Studija pokazuje bolje ishemijske ishode u enoksaparin grupi, dok krvarenja i neuspjeh zahvata je bio podjednak u obje grupe. (49) OASIS-6 studija u podskupini bolesnika sa STEMI koji su podvrgnuti primarnoj PCI, primjena fondaparinuksa nije pokazala prednosti nad UFH. (50)

### 3.1.1.1 Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u STEMI

Smjernice europskog kardiološkog društva o revaskularizaciji miokarda iz 2018. godine i smjernice liječenja akutnog infarkta miokarda u bolesnika koji se prezentiraju sa ST elevacijom iz 2017. godine raspravljaju o antitrombotskoj terapiji u bolesnika sa STEMI. Preporuka je rana primjena kombinacije Aspirina i jednog od P2Y12 inhibitora dajući prednost tikagreloru ili prasugrelu nad klopidogetrelom prije primarnog PCI. Aspirin se primjenjuje u dozi od 150-300 mg, klopidogetrel 600 mg, prasugrel 60 mg, a tikagrelor 180 mg. Nadalje, ako dijagnoza STEMI infarkta nije jasna, odgoda primjene antitrombotske terapije može biti razmotrena. Za vrijeme primarnog PCI indiciran je i dodatak antikoagulantne terapije uz već navedenu antiagregacijsku. Izbor je nefrakcionirani heparin u dozi 70-100 IU/kg i.v. u bolusu. U slučaju da je bolesnik primio Gp IIb/IIIa inhibitor doza nefrakcioniranog heparina je niža (50-70 IU/kg i.v. u bolusu). Bolesnicima s heparin induciranom trombocitopenijom, preporuka je primjena bivalirudina 0.75 mg/kg i.v. bolus te nastavak 1.75 mg/kg/sat u infuziji do 4 sata nakon zahvata. U klasu preporuke IIa nalazi se nisko molekularni heparin, enoksaparin u dozi 0.5mg/kg i.v. bolus. Fondaparinuks nije preporučan u primarnoj PCI. (31)(51) Navedene smjernice prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6** Preporuke antitrombotske terapije u bolesnika sa STEMI podvrgnute PCI.

Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

| Antiagregacijska terapija   | Klasa | Razina |
|---|-------|--------|
| Aspirin je preporučan svim bolesnicima bez kontraindikacija, inicijalna doza 150 - 300 mg oralno (ili 75 - 250 mg i.v.).                        | I     | A      |
| Potentni P2Y12 inhibitor (prasugrel ili tikagrelor), ili klopidogetrel ako su prvi navedeni nedostupni, prije (minimalno neposredno prije) PCI. | I     | A      |
| GP IIb/IIIa inhibitore treba razmotriti kao spasonosna terapija kada nema dokaza o ponovnom protoku ili dokaz komplikacije tromboze             | IIa   | C      |
| Kangrelor može biti razmotren u bolesnika koji nisu primili P2Y12 inhibitore, a indicirani su za PCI.   | IIb   | A      |

|  |            |          |
|--|------------|----------|
| GP IIb/IIIa inhibitori u bolesnika koji nisu primili P2Y12 inhibitore, a indicirani za PCI može se razmotriti. | <b>IIb</b> | <b>C</b> |
| Antikoagulantna terapija   |            |          |
| Antikoagulantna terapija uz antiagregacijsku preporučena je u svih bolesnika koji su podvrgnuti PCI.           | <b>I</b>   | <b>A</b> |
| Rutinska primjena nefrakcioniranog heparina je preporučena.  | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Rutinska primjena enoksaparina treba biti razmotrena.  | <b>IIa</b> | <b>B</b> |
| Rutinska primjena bivalirudina može biti razmotrena.   | <b>IIb</b> | <b>A</b> |

### 3.1.1.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

Preporuke Američke srčane asocijacije (AHA/ACCF) smjernica podudaraju se europskim smjernicama. (52) Smjernice Kanadskog kardiovaskularnog društva iz 2019. navode primjenu P2Y12 inhibitora kada je bolesnik primljen u bolnicu, ali manjak snažnih dokaza rutinske primjene P2Y12 inhibitora pre-hospitalno u bolesnika oboljelih od STEMI. Navode praktični savjet primjene P2Y12 inhibitora pre-hospitalno ako transport do koronarne jedinice, gdje se vrši PCI traje duže od 60 minuta. Primjena antikoagulantne terapije sukladna je Europskim smjernicama. (53) Preporuke Japanskog cirkulacijskog društva (JCS) su pre-intervencijska primjena Aspirina (162-325 mg) u kombinaciji s klopidogrelom (300 mg) ili prasugrelom (20 mg). JCS usporedno s američkim i europskim smjernicama preporučena niže doze P2Y12 inhibitora, odnosno prasugrel iznosi jednu trećina europske i američke doze. Preporučuje se mjerenje trombocita u svrhu predikcije i dijagnoze heparin inducirane trombocitopenije. Bolesnicima s HIT preporuka je primjena argatrobana. (54)

### 3.1.2 Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u NSTEMI

Bolesnici s dijagnozom akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) stratificirani s obzirom na kliničku prezentaciju u tri skupine, vrlo visokog rizik, visokog rizika i niskog rizika. Bolesnici vrlo visokog rizika (hemodinamska nestabilnost, kardiogeni šok, rekurentna refraktorna bol bez obzira na terapiju, životno ugrožavajuće aritmije, mehaničke komplikacije, akutno srčano zatajivanje, ST-segment depresija > 1 mm u 6 odvoda uz elevaciju u aVr i/ili V1 odvodu) indicirani su za revaskularizaciju unutar dva sata. Bolesnici visokog rizika (potvrđen NSTEMI, dinamičke i nove promjene ST/T segmenta, resuscitacija aresta bez kardiogenog šoka ili ST-elevacije, GRACE bodovni sustav > 140) indicirani su za

revaskularizaciju unutar 24 sata. Nisko rizični bolesnici (nedostatak navedenih kriterija (vrlo)visokog rizika) slijede selektivno invazivnu strategiju. (29) Klinička procjena i rezultati ljestvica određuje pristup navedenim slučajevima. Vrsta i vrijeme antitrombotske terapije u ovoj skupini bolesnika ovisi o strategiji liječenja. Acetilsalicilna kiselina indicirana je većini NSTEMI bolesnika, dok indikacija P2Y12 inhibitora ovisi o okolnostima strategije revaskularizacije. (55) Tri velike studije razmatraju ishode NSTEMI bolesnika s obzirom na vrijeme i vrstu primjene P2Y12 inhibitora. ACCOAST studija uspoređuje dvije skupine NSTEMI bolesnika; Prva skupina je dobila 30 mg prasugrela prije dijagnostičke koronarne angiografije i dodatnih 30 mg neposredno prije PCI. U drugoj skupini primjenjivana je udarna doza od 60 mg prasugrela samo neposredno prije PCI. Grupa bolesnika koja je primala prasugrel prije koronarne angiografije nije smanjila stopu primarnih ishoda (smrt od kardiovaskularnog uzroka, AIM, CVI, urgentna revaskularizacija, ili spasonosna terapija inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa) u usporedbi s grupom bolesnika koja je primila prasugrel neposredno prije PCI. Učestalost krvarenja je bila značajno viša u prvoj skupini. (56) DUBIUS studija sukladno ACCOAST studiji ne nalazi prednosti u primjeni P2Y12 inhibitora prije koronarne angiografije, dok razlika u učestalosti krvarenja izostaje. (57) U ISAR-REACT 5 studiji uspoređuje se tikagrelor s prasugrelom i prikladno vrijeme primjene navedenih lijekova u NSTEMI bolesnika podvrgnutih PCI. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine, prva skupina prima tikagrelor, a druga prasugrel. Nakon randomizacije u prvoj skupini primijenjen je tikagrelor prije koronarne angiografije, dok u drugoj skupini prasugrel tek nakon koronarne angiografije, odnosno neposredno prije PCI. Studija zaključuje prednost prasugrela temeljem manjeg jednogodišnjeg rizika od smrti, infarkta miokarda i CVI, bez povećanog rizika od krvarenja usporedno s tikagrelorom. (58) Zaključno, bolesnici liječeni invazivnom strategijom i brzo dostupnom koronarnom angiografijom (unutar 24 sata), primjena P2Y12 inhibitora će se odgoditi do nalaza koronarne angiografije. Kod bolesnika s logističkom odgodom koronarne angiografije i mogućeg PCI, P2Y12 inhibitori su indicirani. Antikoagulantna terapija indicirana je u invazivno liječenih NSTEMI. SYNERGY studija randomizira 10 027 bolesnika s dijagnozom NSTEMI u dvije terapijske skupine. Prva prima UFH, a druga enoksaparin. U 92% bolesnika studije učinjena je dijagnostička koronarografija, a 47% ih je podvrgnuto PCI. Primarni ishodi (mortalitet i ne fatalni infarkt miokarda) su praćeni nakon 30 dana, 6 mjeseci i jedne godine. U obje skupine nije bilo statistički signifikantne razlike u primarnih ishodima, ali intra-hospitalno krvarenje je bilo učestalije u skupine liječene enoksaparinom. (59)(60) ISAR-REACT 4 studija randomizira

NSTEMI bolesnike u dvije skupine, liječene ili UFH uz GP IIb/IIIa inhibitor ili monoterapijom bivalirudinom. Studija ne prikazuje razliku učestalosti primarnih ishoda (smrt, veliki ponovljeni infarkt miokarda, urgentna revaskularizacija, veliko krvarenje unutar 30 dana) između dvije terapijske skupine, ali prikazuje veću učestalost krvarenja u kombinaciji UFH i GP IIb/IIIa inhibitor. (61) OASIS-5 studija randomizira 20 078 bolesnika s NSTEMI u dvije skupine, od kojih jedna prima fondaparinuks, a druga enoksaparin. PCI je podvrgnuto 6238 bolesnika. Iako fondaparinuks pokazuje prednost nad enoksaparinom zbog manje učestalosti krvarenja, veća učestalost kateter povezane tromboze nađena u fondaparinuks skupini. Stoga, pri primjeni fondaparinuksa indiciran je i dodatak nefrakcioniranog heparina neposredno prije PCI. (62)

### **3.1.2.1 Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u NSTEMI**

Smjernice Europskog kardiološkog društva liječenja bolesnika s infarktom miokarda bez elevacije ST spojnice iz 2020. godine indiciraju u svih bolesnika primjenu acetilsalicilne kiseline s početnom dozom od 150-300 mg. Rutinska primjena P2Y12 inhibitora nije preporučena u bolesnika nepoznate anatomija koronarnih krvnih žila i kod kojih se planira rani PCI zahvat. Primjena P2Y12 inhibitori indicirana je nakon dijagnostičke angiografije, odnosno prije samog PCI zahvata. U slučajevima odgađanja zahvata PCI (manje rizični bolesnici), P2Y12 inhibitori se mogu primjenjivati, ali uz individualnu evaluaciju rizika od krvarenja. U izboru P2Y12 inhibitora, prasugrel ima prednost kod onih koji će biti podvrgnuti PCI. Ako su bolesnici podvrgnuti PCI indiciran je i dodatak antikoagulantne terapije uz već navedenu antiagregacijsku. Izbor je nefrakcionirani heparin u dozi 70-100 IU/kg i.v. u bolusu. U slučaju da je bolesnik primio Gp IIb/IIIa inhibitor doza nefrakcioniranog heparina je niža, 50-70 IU/kg i.v. u bolusu. Ako bolesnici prolaze prvo fazu konzervativnog liječenja ili zbog logističkih nemogućnosti tek naknadno se podvrgnu PCI kao antikoagulantna terapija preporučena je fondaparinuks uz neposredni dodatak nefrakcioniranog heparina prije PCI. Prije primjene antikoagulansa preporučena je procjena rizika krvarenja i ishemije. (29) Navedene smjernice prikazane su u tablici 7.



**Tablica 7** Preporuke antitrombotske terapije u bolesnika s NSTEMI bez fibrilacije atrijske podvrgnute PCI.

Modificirano prema Collet (2020.) (29)

| Antiagregacijska terapija   | Klasa | Razina |
|---|-------|--------|
| Aspirin je preporučen svim bolesnicima bez kontraindikacija, inicijalna doza 150 - 300 mg oralno (ili 70 - 250 mg i.v.).  | I     | A      |
| P2Y12 inhibitori su preporučeni uz Aspirin i održani 12 mjeseci ako nema kontraindikacija ili velikog rizika krvarenja.<br>Opcije su :  | I     | A      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Prasugrel u bolesnika koji nisu primili antitrombotsku terapiju i indiciran im je PCI (60 mg udarna doza, 10 mg/dan održavanja, 5 mg/dan za starije od 75 godina ili tjelesne mase &lt; 60 kg).</li> </ul>                                     | I     | B      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tikagrelor neovisno o načinu liječenja (invazivno ili konzervativno) (180 mg udarna doza, 90 mg 2 puta dnevno).</li> </ul>   | I     | B      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Klopidogrel (300-600 mg udarna doza, 75 mg dnevna doza), samo kada prasugrel ili tikagrelor nisu dostupni ili se ne mogu tolerirati ili kontraindicirani.</li> </ul>   | I     | C      |
| Prasugrel treba razmotriti kao prednost nad tikagrelorom za NSTEMI bolesnike koji će biti podvrgnuti PCI.   | IIa   | B      |
| GP IIb/IIIa inhibitori treba razmotriti kao spasonosna terapija kada nema dokaza o ponovnom protoku ili dokaz komplikacije tromboze.  | IIa   | C      |
| Kangrelor može biti razmotren u bolesnika koji nisu primili P2Y12 inhibitore, a indicirani su za PCI.   | IIb   | A      |
| Predterapija P2Y12 inhibitorima može biti razmotrena u NSTEMI bolesnika kojima nije planiran rani invazivni zahvat i nemaju visoki rizik od krvarenja.  | IIb   | C      |
| Terapija GP IIb/IIIa inhibitorima u bolesnika bez poznate anatomije koronarnih krvnih žila nije preporučena.  | III   | A      |
| Nije preporučena rutinska predterapija P2Y12 inhibitorima u bolesnika nepoznate anatomije koronarnih krvnih žila u kojih se planira invazivni zahvat.   | III   | A      |
| Antikoagulantna terapija  | Klasa | Razina |
| Antikoagulantna terapija uz antiagregacijsku preporučena je u svih bolesnika za vrijeme dijagnoze, a posebice tijekom revaskularizacijskih metoda uz procjenu ishemijskog i hemoragijskog rizika.   | I     | A      |
| Nefrakcionirani heparin (i.v. bolus 70-100 UI/kg, ili 50-70 UI/kg u kombinaciji s GP IIb/IIIa inhibitorom; ciljno aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) u rasponu 250-350, ili 200-250 ako se daju inhibitori receptora GP IIb/IIIa) je preporučen u bolesnika koji su podvrgnuti PCI. | I     | A      |
| U slučaju medicinskih ili logističkih ograničenja u izvođenju PCI u određenom okviru vremena, preporučena je primjena fondaparinuksa, a u vrijeme neposredno PCI dodaje se jedan bolus nefrakcioniranog heparina.   | I     | B      |
| Preporučeno je izbor antikoagulansa prema riziku krvarenja i ishemije te profilu efikasnosti i sigurnosti lijeka.   | I     | C      |
| Enoksaparin (i.v.) treba biti razmatran u bolesnika koji su na predterapiji subkutanog enoksaparina.  | IIa   | B      |
| Prekid parenteralne primjene antikoagulantne terapije treba biti razmotreno neposredno nakon završenog invazivnog zahvata.  | IIa   | C      |
| Bivalirudin može biti razmotren kao alternativa nefrakcioniranom heparinu.  | IIb   | A      |
| Prijelaz s nefrakcioniranog na niskomolekularni heparin nije preporučeno.   | III   | B      |

### 3.1.2.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

AHA/ACCF smjernice iz 2014. godine u antiagregacijskoj terapiji sukladni su europskim smjernicama. Antikoagulantna terapija je preporučena u trajanju hospitalizacije sve do trenutka PCI. Od antikoagulansa prednost ima enoksaparin 1 mg/kg subkutano svakih 12 sati, a u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 mL/min svakih 24 sata. Ostale preporuke razine Ib su : bivalirudin (udarna doza 0.1 mg/kg, održavanje 0.25 mg/kg/sat), fondaparinuks (2.5 mg subkutano jednom dnevno) i nefrakcionirani heparin u trajanju 48 sati ili sve do PCI (udarna doza 60 IU/kg, maksimalna 4000 IU s inicijalnom infuzijom 12 IU/kg/sat prilagođeno aktivnom parcijalnom tromboplastinskom vremenu). (63) Kanadske smjernice evaluiraju NSTEMI u 2011. godini, stoga nisu navedene. U JCS smjernicama pre-intervencijski primjenjuje se acetilsalicilna kiselina u kombinaciji s prasugrelom. Ako prasugrel nije dostupan koristi se klopidogrel, a tikagrelor je posljednja opcija. U obrazloženju navode da primjena prasugrela nije preporučena u NSTEMI bolesnika nepoznate anatomije koronarnih krvnih žila. (54)

### 3.1.3 Pre-PCI strategija antitrombotske terapije u stabilnih CCS

Bolesnici s kroničnim koronarnim sindromom (CCS) prema ESC smjernicama iz 2019. godine su: bolesnici sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest i simptomima stabilne angine i/ili dispnejom; bolesnici s novonastalim srčanim zatajivanjem ili disfunkcijom lijevog ventrikula sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest; asimptomatski i simptomatski bolesnici sa stabilnom simptomima < 1 godine nakon ACS ili bolesnici s nedavnom revaskularizacijom; asimptomatski i simptomatski bolesnici nakon > 1 godine inicijalne dijagnoze ili revaskularizacije; bolesnici s anginom i suspektnom vazospastičnom ili mikrovaskularnom bolešću; i asimptomatski bolesnici s dokazanom koronarnom arterijskom bolesti na screeningu. (64) Navedene skupine bolesnika predstavlja rizičnu skupinu za ishemijske događaje. Liječenje revaskularizacijom, osim u stanju akutnog koronarnog sindroma, opcija je elektivne metode liječenja bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija. Glavni cilj elektivnog PCI je smanjenje anginoznih tegoba i poboljšanje prognoze. Prema ESC smjernicama o revaskularizaciji iz 2018. godine, indikacija za elektivni PCI je simptomatski bolesnici sa stabilnom bolesti koronarnih arterija bez odgovora na preporučenu medikamentoznu terapiju i bolesnici kojima PCI poboljšava prognozu. (31) Prije elektivne PCI indicirana je acetilsalicilna kiselina i P2Y12 inhibitor. Izvedeno iz studija uz acetilsalicilnu

kiselinu primjenjuje se klopidogrel u dozi od 300 mg, idealno 24 sata prije zahvata. (65)(66) Ako je pravovremeno davanje klopidogrela izostavljeno, klopidogrel se može davati minimalno 2 sata prije PCI, ali u dozi od 600 mg. (67) Osim Klopidogrela postoji mogućnost primjene kangrelora. Udruženom analizom iz tri CHAMPION studije uspoređena je primjena kangrelora u odnosu na klopidogrel, u analizi je bilo 31% bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji su podvrgnuti elektivnoj PCI. Kangrelor je pokazao prednost u smanjenoj učestalosti primarnih ishoda, odnosno infarkta miokarda, revaskularizacije, ili tromboze stenta peri-proceduralno (prvih 48 sati), ali uz povećanu učestalost krvarenja. (68) Prije elektivnog zahvata ugradnje stenta indicirana je i antikoagulantna terapija. ISAR-REACT 3A studija iznosi prednost primjene nefrakcionirani heparin u dozi 100 U/kg. (69)

### 3.1.3.1 Smjernice pre-PCI strategije antitrombotske terapije u stabilnih CCS

Prema ESC smjernicama o revaskularizaciji iz 2018. godine, preporuka antiagregacijske terapije u elektivnom PCI je 600 mg klopidogrela kada je anatomija koronarnih krvnih žila poznata. Prasugrel ili tikagrelor mogu biti razmotreni ako se radi kompleksnoj PCI (npr. kronična totalna okluzija i/ili stentiranje lijeve glavne koronarne arterije) ili povećanom riziku od tromboze. Primjena acetilsalicilne kiseline nastavlja se ako je već prisutna u terapiji, a u suprotnom uvodi se u dozi od 150-300 mg. Nefrakcionirani heparin indiciran je u dozi 70-100 U/kg uz antiagregacijsku terapiju. (31) Navedene smjernice prikazane su u tablici 8.

**Tablica 8** Preporuke antitrombotske terapije u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti podvrgnute PCI.

Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

| Preterapija i antiagregacija   | Klasa | Razina |
|--|-------|--------|
| Terapija klopidogrelom u dozi 600 mg preporučena je u elektivnom PCI kada je anatomija koronarnih krvnih žila poznata, a odluka o izvođenju PCI je donesena.   | I     | A      |
| Preterapija klopidogrelom može biti razmotrena ako je vjerojatnost PCI zahvata velika.   | IIb   | C      |
| U bolesnika na terapiji održavanja klopidogrelom u dozi 75 mg, nova udarna doza od 600 mg klopidogrela može biti razmotrena kada se potvrdi indikacija za PCI. | IIb   | C      |
| Peri-intervencijska terapija   | Klasa | Razina |
| Aspirin je indiciran prije elektivnog PCI.   | I     | A      |
| Oralna udarna doza Aspirina (150-300 mg p.o. ili 75-250 mg i.v.) je preporučena ako bolesnik nije na preterapiji   | I     | C      |

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Klopidogrel (600 mg udarna doza, 75 mg doza održavanja) je preporučena u elektivnom PCI.   | I   | A |
| GP IIb/IIIa treba biti razmotren kao spasonosna terapija. (izostanak ili spor protok u stentirane koronarne krvne žile)  | IIa | C |
| Prasugrel i tikagrelor mogu biti razmotreni u visoko rizičnih situacija elektivnog stentiranja (npr. anamneza o trombozi stenta ili stentiranje lijeve glavne koronarne arterije). | IIb | C |
| Nefrakcionirani heparin je indiciran kao standardni antikoagulans (70-100 IU/kg).  | I   | B |
| Bivalirudin (0.75 mg/kg bolus s nastavkom 1.75 mg/kg/sat infuzija do 4 sata nakon zahvata) je indiciran u slučaju heparin inducirane trombocitopenije                              | I   | C |
| Enoksaparin (i.v. 0.5 mg/kg) treba biti razmotren kao alternativni izbor.  | IIa | B |
| Kangrelor može biti razmotren u bolesnika kojima je indiciran PCI, a nisu primali P2Y12 inhibitore.  | IIb | A |

### 3.1.3.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

Prema JCS smjernicama o antitrombotskoj terapiji obnovljenim 2020. godine u stabilnih koronarnih bolesnika kojima je indiciran PCI, a prije nisu primali antiagregacijsku terapiju preporučeno je 162-324 mg udarne doze acetilsalicilne kiseline uz prasugrel (20 mg) ili klopidogrel (300 mg). (70) Američke i kanadske smjernice nisu navedene.

### 3.1.4 Post-PCI strategija antitrombotske terapije u akutnom koronarnom sindromu

Bolesnici nakon PCI rizična su skupina koronarnih bolesnika zbog mogućnosti tromboze postavljenog stenta. Dvostruka antiagregacijska terapije (DAPT) standard je prevencije okluzije stenta nakon PCI. Trajanje i vrsta terapija se razlikuje s obzirom na bolesnike koji su podvrgnuti hitnom PCI u sklopu akutnog infarkta miokarda ili elektivno kod stabilnih koronarnih bolesnika te ovisno o individualnoj stratifikaciji rizika tromboze i krvarenja, prikazano u odjeljku 2. Bolesnici liječeni PCI u sklopu akutnog koronarnog sindroma dobivaju uvodnu dozu antiagregacijske terapije prije PCI zahvata opisane u prethodnim odlomcima, te nastavlja s terapijom održavanja u trajanju od 12 mjeseci. Dvostruka antiagregacijska terapija sastoji se od acetilsalicilne kiseline uz jedan od P2Y12 inhibitora (prasugrel 10 mg ili klopidogrel 75 mg ili tikagrelor 2 puta dnevno 90 mg) (71) Bolesnici većeg rizika tromboze nego krvarenja, kandidati su za produženo trajanje DAPT od 12 do 36 mjeseci. Strategije produžene dualne antiagregacijske terapije nakon akutnog infarkta miokarda prikazane su u PEGASUS-TIMI 54 i DAPT studiji. PEGASUS-TIMI 54 studija analizira bolesnike s preboljenim infarktunazad 1-3 godine i dodatnim rizičnim faktorom (> 65 godina, šećerna bolest, drugi infarkt miokarda, višezilna

koronarna bolest, kronična renalna bolest), oko 80% bolesnika liječeno je PCI. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine, prva skupina dobiva tikagrelor (dva puta dnevno 90 mg), druga tikagrelor (dva puta dnevno 60 mg), a treća placebo. Sve navedene skupine također primaju acetilsalicilnu kiselinu. Medijan praćenja je bio 33 mjeseci. Produljena strategija liječenja kombinacije tikagrelora i acetilsalicilne kiseline ishodila je smanjenom učestalošću tromboze stenta, velikih nepovoljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaj (mortalitet bilo kojeg uzorka, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult). Produljeno liječenje dovodi do veće učestalosti krvarenja, ali ne intrakranijalnog tipa (72) U DAPT studiji 30,7% bolesnika se prezentiralo s akutnim infarktom miokarda. Primjenjivana kombinacija acetilsalicilne kiseline i prasugrel ili klopido­grel u trajanju 30 mjeseci pokazala je prednost (reduciran rizik tromboze stenta i infarkta miokarda) kod bolesnika liječenih PCI neovisno o akutom infarktu miokarda u odnosu na strategiju od 12 mjeseci. Iako, rizik krvarenja je povišen u skupini s produljenom DAPT strategijom u trajanju 30 mjeseci. (73) ATLAS-ACS TIMI 51 istraživanje randomizira 15 526 bolesnika s recentnim akutnim koronarnim sindromom (unutar 7 dana od dolaska u bolnicu) u tri skupine. Prva skupina prima dva puta dnevno rivaroksaban u dozi od 2,5 mg, druga skupina rivaroksaban dva puta dnevno u dozi od 5 mg, a treća skupina prima placebo. Sve skupine su primale i nisku dozu Aspirina uz klopido­grel ili tiklopidin. Prosjek trajanja terapije rivaroksabanom u istraživanju iznosi 13 mjeseci, a medijan praćenja ishoda bolesnika iznos oko dvije godine. Zabilježeni su primarni ishodi (kardiovaskularni mortalitet, AIM i CVI) i praćena je učestalost komplikacija krvarenja. Skupine koje su primale rivaroksaban dokazana je redukcija primarnih ishoda uz povećan rizik od krvarenja, ali ne fatalnog tipa. Krvarenja su bila učestalija u starijoj životnoj dobi i bolesnika manje tjelesne mase. Doza rivaroksabana dva puta dnevno 2,5 mg pokazuje najbolju redukciju ishemijskih ishoda. (74) Druga strategija je skraćivanje trajanja DAPT na 6 mjeseci koja je indicirana samo u onih koji imaju veći rizik od krvarenja. Usporedbu 12 mjesečne sa 6 mjesečnom strategijom opisuju SMART-DATE istraživanje. Skupina bolesnika na 6 mjesečnoj DAPT terapija imala je veću učestalost spontan­ih infarkta miokarda u usporedbi s 12 mjesečnom. Skraćena strategija DAPT može biti izbor jedino u onih osoba kod kojih rizik krvarenja nadmašuje korist terapije. (75) Nadalje, pokazana je prednost smanjivanja doze održavanja prasugrela s 10 mg na 5 mg u određenim populacijama koje su sklonije krvarenju, populacija istočne Azije, niže tjelesne mase i osobe starije od 75 godina. (76)(77)

### 3.1.4.1 Smjernice post-PCI strategije antitrombotske terapije u akutnom koronarnom sindromu

ESC smjernice za dualnu antiagregacijsku terapiju iz 2017. godine i smjernice o revaskularizaciji iz 2018. obrađuju trajanje i vrstu terapije u nakon PCI. Preporuka trajanja DAPT u bolesnika koji su podvrgnuti PCI u sklopu liječenja akutnog koronarnog sindroma je 12 mjeseci. Ako su korišteni bioresorptivni stentovi preporuka je razmotriti DAPT u trajanju najmanje od 12 mjeseci. Bolesnici malog rizika krvarenja mogući su kandidati za produženu DAPT (>12 mjeseci). Preporučena vrsta DAPT terapije je acetilsalicilne kiseline (75-100 mg) uz tikagrelor (2 puta dnevno 90 mg). Ako bolesnici ne mogu tolerirati tikagrelor ili prasugrel zbog anamneze intrakranijalnog krvarenja ili korištenja antikoagulantne terapije, preporučuje se deeskalacija terapije na klopidoogrel 75 mg dnevno. Kod bolesnika većeg rizika krvarenja (PRECISE-DAPT  $\geq$  25) može se razmotriti prekid terapije nakon 6 mjeseci. Nakon provedenog DAPT, u terapiji ostaje acetilsalicilna kiselina kao doživotna terapija. (30) (31) Navedene smjernice prikazane su u tablici 9. Dodatne informacije o antitrombotskoj terapiji napisane su i u najnovijim ESC smjernicama za liječenje NSTEMI iz 2020. godine. Smjernice navode da produljenje dualne antiagregacijske terapije u svrhu sekundarne prevencije treba razmotriti u bolesnika s visokim ishemijskim rizikom i bez povećanog ili životno ugrožavajućeg rizika krvarenja (IIb). U bolesnika srednjeg ishemijskog rizika i bez povećanog ili životno ugrožavajućeg rizika krvarenja produljena DAPT može biti razmotrena (IIb). Bolesnici u akutnom koronarnom sindromu s visokim ishemijskim rizikom i niskim rizikom krvarenja, i završene antikoagulantne terapije može se razmotriti uvođenje niske doze rivaroksabana (dva puta dnevno 2,5 mg) u trajanju oko 12 mjeseci. Kandidati za rivaroksaban imaju negativnu anamnezu za CVI ili tranzitornu ishemičku ataku (IIb). Prekid terapije P2Y12 inhibitorom nakon tri mjeseca, treba razmotriti u bolesnika s visokim rizikom krvarenja (PRECISE DAPT  $\geq$  25 ili „Academic Research Consortium for High Bleeding Risk“ zadovoljeni kriteriji) (IIa). Prekid terapije Aspirinom nakon 3-6 mjeseci treba razmotriti ovisno o ravnoteži ishemijskog i hemoragijskog rizika (IIa). Alternativna strategija prekidu terapije je deeskalacija potentnih P2Y12 inhibitora (zamjena tikagrelora/prasugrela s klopidoogrelom) kod neprikladnih bolesnika za potentne P2Y12 inhibitore. (IIb) Deeskalacija može biti vođena kliničkom procjenom ili testiranjem funkcije trombocita i genotipizacijom CYP2C19, ovisno o rizičnom profilu bolesnika i dostupnosti testova. (IIb) (29) Procjena ishemijskog i krvarećeg rizika nadovezuje se s tabličnim prikazima odjeljka 2.

**Tablica 9** Preporuke post-intervencijske antitrombotske terapije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih PCI

Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

|  |            |          |
|--|------------|----------|
| U bolesnika s ACS liječenih postavljanjem stenta, DAPT s P2Y12 inhibitorom uz Aspirin je preporučena u trajanju 12 mjeseci, izuzev ako postoji kontraindikacija (npr. PRECISE DAPT $\geq$ 25 ).  | <b>I</b>   | <b>A</b> |
| U bolesnika s ACS liječenih postavljanjem stenta i visokog rizika krvarenja (npr. PRECISE DAPT $\geq$ 25 ), treba razmatrati prekid primjene P2Y12 inhibitora nakon 6 mjeseci.   | <b>IIa</b> | <b>B</b> |
| U bolesnika s ACS liječenih postavljanjem bioresorptivnog stenta, trajanje DAPT treba razmatrati u trajanju najmanje 12 mjeseci sve do pune apsorpcije stenta, temeljeno na individualnom riziku krvarenja i ishemije.   | <b>IIa</b> | <b>C</b> |
| Deeskalacija P2Y12 inhibitora (npr. zamjena prasugrela ili tikagrelora s klopidogrelom ) vođena testiranjem funkcije trombocita može biti razmatrana kao DAPT strategija u bolesnika koji nisu pogodni 12 mjesечноj potentnoj DAPT.  | <b>IIb</b> | <b>B</b> |
| U bolesnika s ACS koji su tolerirali DAPT 12 mjeseci bez komplikacija krvarenja, nastavak DAPT dulje od 12 mjeseci može biti razmatrano.   | <b>IIb</b> | <b>A</b> |
| U bolesnika s infarktom miokarda i visokim ishemijskim rizikom koji su tolerirali DAPT bez komplikacija krvarenja, tikagrelor u dozi 60 mg dva puta dnevno zajedno s Aspirinom duže od 12 mjeseci može biti razmatran kao preferabilna opcija nad klopidogrelom i prasugrelom. | <b>IIb</b> | <b>B</b> |
| U ACS bolesnika bez prijašnjem moždanog inzulta/TIA, i visokog ishemijskog rizika te niskog rizika krvarenja, niska doza rivaroksabana (2.5 mg dva puta dnevno u trajanju otprilike 1 godine) može biti razmatran nakon prekida parenteralne antikoagulacije.                  | <b>IIb</b> | <b>B</b> |

### 3.1.4.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

Smjernice AHA/ACCF o trajanju DAPT sukladne su europskim. (78) Kanadske smjernice o DAPT-u ažurirane su 2018. godine. Trajanja DAPT u bolesnika koji su podvrgnuti PCI u sklopu liječenja akutnog koronarnog sindroma je 12 mjeseci. Kombinacija koja se koristi je acetilsalicilna kiselina (81 mg) uz tikagrelor (90 mg dva puta dnevno) ili prasugrel (10 mg). Ako bolesnik dobro tolerira terapiju može se produžiti i do tri godine. Ako je DAPT produžen, nakon 1 godine preporučuje se kombinacija acetilsalicilna kiselina uz tikagrelor (2 puta 60 mg)/ Klopidogrel (75 mg). (79) U JCS smjernicama trajanja DAPT u bolesnika koji su podvrgnuti PCI u sklopu liječenja akutnog koronarnog sindroma je 3-12 mjeseci. Izbor lijekova je acetilsalicilna kiselina (82-162 mg) uz prasugrel (3.75 mg). (70)

### 3.1.5 Post-PCI strategija antitrombotske terapije u stabilnih CCS

ITALIC studija uspoređuje terapijsku strategiju DAPT (klopidogrela uz acetilsalicilnu kiselinu) u trajanju od 6 mjeseci nasuprot 24 mjeseci nakon PCI. U studiji 41% bolesnika sa stabilnom anginom je liječeno PCI postavljenim DES. Trajanje DAPT od 6 mjeseci nije se pokazalo inferiornije nasuprot duže strategije s obzirom na praćenje primarnih ishoda (smrt, infarkt miokarda, CVI, TIMI krvarenjem, hitna revaskularizacija) (80) SECURITY studija uključuje bolesnike sa stabilnom anginom i nestabilnom anginom podvrgnute PCI i postavljenim DES unutar 24 sata. Iz studije su isključeni bolesnici oboljeli od STEMI ili NSTEMI. SECURITY studija pokazuje izostanak prednosti primjene 12 mjesečne DAPT strategije nasuprot 6 mjesečne kod bolesnika nižeg rizika (PCI liječena stabilna i nestabilna angina). (81) Nadalje, opcija u stabilnih koronarnih bolesnika je DAPT u trajanju tri mjeseca, a zatim nastavak monoterapije P2Y12 inhibitorom. Dvije metaanalize analiziraju navedenu strategiju u usporedbi s klasičnom 6 do 12 mjesečnom DAPT. Zaključena je manja učestalost krvarenja u skupini na monoterapiji, dok učestalost infarkt miokarda i mortalitet ne pokazuje razlike između DAPT (6-12 mjeseci) i monoterapijske grupe. (82)(83) THEMIS, velika studija iz 2019. godine uključuje 19 220 bolesnika sa šećernom bolesti i stabilnom koronarnom bolesti (prethodni PCI ili CABG ili  $\geq 50\%$  stenoze glavnih koronarnih arterija), a isključujući kriteriji su bolesnici s poznatim prijašnji IM ili CVI. Randomizira bolesnike u dvije skupine, prva skupina prima tikagrelor uz acetilsalicilnu kiselinu, a druga placebo uz acetilsalicilnu kiselinu. Tikagrelor je signifikantno smanjio rizik primarnih ishoda (kardiovaskularna smrt, AIM, CVI) usporedno s placebo skupinom. Skupina liječena tikagrelorom je imala veću incidenciju krvarenja, no ne intrakranijalnih i fatalnih. (84) THEMIS- PCI substudija, uključuje preko 11 000 bolesnika sa šećernom bolesti koji su podvrgnuti PCI, raspoređeni u placebo skupinu i skupina koja dobiva tikagrelor. Nadalje, podijeljeni su u one koji su dobili metalni stent, stent koji izlučuje lijek ili ništa od navedenog. U svim skupinama tikagrelor signifikantno smanjuje rizik pojave primarnih ishoda (kardiovaskularna smrt, AIM, CVI), usporedno s placebo skupinom. Tikagrelor skupina imala je veću incidenciju krvarenja, no ne intrakranijalnih i fatalnih. (85) COMPASS istraživanje uključuje 27 395 bolesnika sa stabilnom aterosklerotskom vaskularnom bolešću (prosječno preboljenog infarkta miokarda u bolesnika je 7 godina). Raspoređeni su u tri skupine, prva skupina dobiva rivaroksaban (2,5 mg dva puta dnevno) uz acetilsalicilnu kiselinu (100 mg dnevno), druga skupina rivaroksaban (5 mg dva puta dnevno)



i treća samo acetilsalicilnu kiselinu (100 mg dnevno). Praćeni primarni ishodi su kardiovaskularna smrt, CVI i infarkt miokarda. Signifikantno smanjen rizik primarnih ishoda nalazi se u grupi kombinacije rivaroksaban (2,5 mg dva puta dnevno) uz acetilsalicilnu kiselinu (100 mg dnevno), ali uz veća krvarenja usporedno s grupom na izoliranoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom, ali ne fatalnih. Nadalje, u ovoj studij bolesnici su klasificirani u visoko rizične bolesnike po REACH bodovnom sistemu (dva ili više vaskularnih područja zahvaćena aterosklerozom, anamneza srčanog zatajivanja, ili renalna insuficijencija) ili CART bodovnom sistemu (dva ili više vaskularnih područja zahvaćena aterosklerozom, anamneza srčanog zatajivanja, ili šećerna bolest). Bolesnici s visokom rizikom prema navedenim kriterijima imali su najveće koristi od kombinacije rivaroksabana i acetilsalicilne kiseline. Izvedene su analize podskupina bolesnika (bolesnici sa šećernom bolesti, anamneza PCI, anamneza CABG operacije, periferna arterijska bolest, srčano zatajivanje) i u svim skupinama izuzev CABG operiranih bolesnika pokaza je prednost primjene rivaroksabana i acetilsalicilne kiseline. (86) Limitirane farmakodinamske studije podržavaju nelicencirano korištenje tikagrelora ili prasugrela u stabilnih koronarnih bolesnika podvrgnutih elektivnom PCI i visokog rizika tromboze stenta. Učinkovitost i sigurnost navedene terapije u usporedbi s klopidogetrom nije do sada utvrđena. (87)

### **3.1.5.1 Smjernice post-PCI strategije antitrombotske terapije u CCS**

Prema ESC smjernicama za kronični koronarni sindrom iz 2019. Godine nakon postavljanja stenta indicirana je terapija acetilsalicilnom kiselinom u dozi 75-100 mg. Klopidogetrol se dodaje acetilsalicilnoj kiselini u trajanju 6 mjeseci. Skraćena strategija primjene klopidogetrola (1 do 3 mjeseca) preporučena je u bolesnika s (vrlo)visokim rizikom krvarenja ili pojavom životno ugrožavajućeg krvarenja. Prasugrel ili tikagrelor mogu biti razmotreni kao inicijalna terapija u visoko rizičnim situacijama elektivnog stentiranja (npr. suboptimalno postavljanje stenta ili druge proceduralne karakteristike povezane s visokim rizikom tromboze stenta, kompleksno lijevom glavno stablo ili višežilno stentiranje) ili ako DAPT ne može biti korišten zbog intolerancije acetilsalicilne kiseline. Također, dodavanje dodatnog antitrombotika za dugotrajnu sekundarnu prevenciju treba razmotriti kod bolesnika s visokim ishemijskim rizikom i bez visokog rizika krvarenja. Dok kod bolesnika srednjeg ishemijskog rizika može se razmotriti. (88) Navedene smjernice su prikazane u tablici 10.

**Tablica 10** Antitrombotska terapija post-PCI kod kroničnih koronarnih bolesnika u sinus ritmu Modificirano prema Wijns (2019.) (88)

|   |            |          |
|---|------------|----------|
| Aspirin 75-100 mg dnevno preporučeno je nakon postavljanja stenta   | <b>I</b>   | <b>A</b> |
| Preporučeno je klopidogrel 75 mg dnevno nakon prikladne udarne doze (npr. 600 mg ili > 5 dana održavajuće doze) uz Aspirin, u trajanju 6 mjeseci nakon postavljanja stenta, osim ako je indicirano kraće trajanje (1-3 mjeseca) zbog rizik ili pojave životno ugrožavajućeg krvarenja.  | <b>I</b>   | <b>A</b> |
| Klopidogrel 75 mg dnevno nakon prikladne udarne doze (npr. 600 mg ili > 5 dana održavajuće doze) treba razmotriti u trajanju 3 mjeseca kod bolesnika s visokim rizikom životno ugrožavajućeg krvarenja.   | <b>IIa</b> | <b>A</b> |
| Klopidogrel 75 mg dnevno nakon prikladne udarne doze (npr. 600 mg ili > 5 dana održavajuće doze) može biti razmotren u trajanju 1 mjeseca kod bolesnika s vrlo visokim rizikom životno ugrožavajućeg krvarenja.   | <b>IIb</b> | <b>C</b> |
| Prasugrel ili tikagrelor mogu biti razmotreni, kao inicijalna terapija, u visoko rizičnim situacijama elektivnog stentiranja (npr. Suboptimalno postavljanje stenta ili druge proceduralne karakteristike povezane s visokim rizikom tromboze stenta, kompleksnom lijevom glavnom koronarnom arterijom ili višezilno stentiranje) ili ako DAPT ne može biti korišten zbog intolerancije Aspirina. | <b>IIb</b> | <b>C</b> |

### 3.1.5.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

AHA/ACCF preporuke DAPT u bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija nakon elektivnog PCI je acetilsalicilna kiselina uz klopidogrel u trajanju minimalno 1 mjesec pri postavljanju metalnog stenta, a minimalno 6 mjeseci pri postavljanju stenta koji otpušta lijek. Može se razmotriti produljenje trajanja terapije ako nema rizika od krvarenja ili skraćivanje ako je došlo do komplikacija krvarenja. (78) Kanadske preporuke trajanja DAPT u bolesnika sa CCS nakon elektivnog PCI je 6 mjeseci. Preporučena kombinacija je acetilsalicilna kiselina (81 mg) uz klopidogrel (75 mg). DAPT se može produžiti do jedne godine, a minimalno trajanje kod BMS je 1 mjesec, a kod DES 3 mjeseca. (79) JCS preporuke trajanja DAPT u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću nakon elektivnog PCI je 1-3 mjeseca. Dvostruka antiagregacijska terapija izbora je acetilsalicilna kiselina (82-162 mg) uz klopidogrel (75 mg) ili prasugrel (3.75 mg). (89)

### 3.2 Operacija aortokoronarnog premoštenja

Kirurški zahvat kojim se nastoji premostiti suženje koronarne arterije naziva se operacija aortokoronarnog premoštenja (CABG). Zahvat vrši kardijalni kirurg pomoću premosnica (vena ili

arterija). Reperfuzija područja infarkta miokarda postiže u većini slučajeva perkutanom koronarnom intervencijom ili medikamentozno, dok CABG operacija indicirana je u 5-10% slučajeva. (90)(91) Najčešće indikacije CABG su neuspjeh reperfuzije perkutanom koronarnom intervencijom, višezilna bolest koronarnih arterija, progresija ishemije, kardiogeni šok i mehaničke komplikacije srca.

### **3.2.1 Preoperativne strategija antitrombotske terapije urgentne/emergentne CABG operacije**

Antitrombotički lijekovi u slučaju potrebe CABG operacije su glavni uzrok hemoragijskih komplikacija. (92) Preoperativni tim mora stratificirati bolesnike s obzirom na rizik od tromboze i krvarenja. Određeni bolesnici zahtijevaju elektivnu CABG operaciju, te će o njima biti raspravljeno u predstojećim odlomcima. Bolesnici koji zahtijevaju hitnu operaciju mogu se podijeliti na urgentne i emergentne. Kod emergentnih se radi CABG operacija neovisno o antitrombotičkoj terapiji, dok kod ostalih se procjenjuje rizik krvarenja. (93)

#### **3.2.1.1 Smjernice preoperativne antitrombotske strategije urgentne/emergentne CABG**

Smjernice europskog kardiološkog društva i europskog udruženja za kardiotorakalnu kirurgiju o revaskularizaciji iz 2018. godine iznosi da emergentna CABG operacija nije odgodiva i izvodi se neovisno o antitrombotičkoj terapiji. (31)

#### **3.2.1.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima**

Prema AHA/ACCF preporuka je prekid terapija klopidogrela i tikagrelora najmanje 24 sata u urgentnoj operaciji. Intravenski GP IIb/IIIa inhibitori, eptifibatid i tirofiban trebaju biti prekinuti minimalno 2-4 sata, a abciximab minimalno 12 sati prije operacije. Terapija Aspirinom se nastavlja. (52) Kanadsko kardiovaskularno društvo u smjernicama iz 2018. godine za semi-urgentne CABG operacije, preporuka je prekid terapije klopidogrelom ili tikagrelorom najmanje 48-72 sata prije operacije. Prasugrel treba prekinuti najmanje 5 dana prije operacije. Aspirin se nastavlja u istoj dozi. (79)

### **3.2.2 Preoperativne strategija antitrombotske terapije elektivnog CABG**

Preoperativna primjena antitrombotske terapije, primarno acetilsalicilne kiseline proizlazi iz velikog sistematskog preglednog rada iz 1994. Pregledni rad ukazuje da primjena aspirina smanjuje razinu okluzije vaskularnih graftova, ali izražava potrebu za daljnjim istraživanjem načina, trajanja i količine primjene antitrombotske terapije u kardiovaskularnim operacijama s graftom. (94) Većina bolesnika s bolesti koronarnih krvnih žila već su na kroničnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom, te u većini slučajeva nastavljaju s terapijom i preoperativno. Bolesnici bez acetilsalicilne kiseline u terapiji zahtijevaju individualna evaluacija rizika krvarenja. Dosadašnje studije iznose podijeljeno stajalište u prednostima i nedostacima preoperativne primjene Aspirina. (95)(96)(97)(98) ATACAS studija iz 2016. godine prati 30-dnevni postoperativni tijek u preko 1000 bolesnika koji su uzeli Aspirin dva sata prije CABG operacije usporedno s placebo grupom. U rezultatima izostaje statistički signifikantna razlika u hemoragijskim komplikacijama kao i u primarnim ishodima (smrt, ne-fatalni infarkti srca, crijeva i mozga) između dvije grupe bolesnika. (99) Odluka primjene preoperativnog acetilsalicilne kiseline mora se individualizirati s obzirom na rizik ishemije i krvarenja uz procjenu prikladnog vremena izvršenja operacije. U slučaju krvarenja tijekom operacije indicirana je transfuzija trombocita koja pokazuje uspješnu kontrareakciju na Aspirin. (100) Brojne mogućnosti određivanja najboljeg termina održavanja operacije pokazuju i testovi za određivanje funkcije trombocita. Zbog individualne varijabilnosti odgovora na antitrombotsku terapiju testovi funkcije trombocita predstavljat će značajnu korist. (101)

#### **3.2.2.1 Smjernice preoperativne antitrombotske strategije elektivnog CABG**

ESC smjernice o revaskularizaciji iz 2018. godine preporučuju bolesnicima koji su podvrgnuti elektivnoj CABG operaciji, preoperativni prekid terapije P2Y12 inhibitorima. Prekid terapije se treba razmotriti za tikagrelor 3 dana preoperativno, klopidogrel 5 dana, i prasugrel 7 dana. Terapija aspirina se ne prekida, ali se nastavlja u manjoj dozi. (31) Navedene smjernice prikazane su u tablici 11.

**Tablica 11** Dvostruka antiagregacijska terapija u bolesnika podvrgnuti srčanoj operaciji.

Modificirano prema Neumann (2018.) (31)

| Preporuke  | Klasa      | Razina   |
|--|------------|----------|
| Preporuka je da srčani tim procjeni individualni rizika krvarenja i ishemije, te vodi prikladni termin održavanja CABG operacije, također i antitrombotsku terapiju.   | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Bolesnici na terapiji Aspirina i podvrgnuti su ne-emergentnoj CABG operaciji, preporuka je nastavak terapije Aspirinom u niskoj dozi u peri-operativnom razdoblju.   | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Bolesnici na DAPT nakon PCI koji su naknadno podvrgnuti CABG operaciji, preporuka je nastavak terapije P2Y12 inhibitorima post-operativno čim je to sigurno, te se DAPT nastavlja u trajanju kako je preporučeno.  | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Bolesnici oboljeli od ACS (NSTEMI ili STEMI) liječeni DAPT, a naknadno podvrgnuti CABG operaciji i ne zahtjevaju oralnu antikoagulantnu terapiju, preporuka je nastavak terapije P2Y12 inhibitorima post-operativno čim je to sigurno, te se DAPT nastavlja u trajanju 12 mjeseci. | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Bolesnici koji trebaju biti podvrgnuti ne-emergentnoj CABG operaciji, treba se razmotriti odgoda operacije najmanje 3 dana nakon prekida terapije tikagrelorom, najmanje 5 dana nakon prekida klopidogrela i najmanje 7 dana nakon prekida prasugrela.                             | <b>IIa</b> | <b>B</b> |
| U Bolesnika nakon CABG koji su visokog rizika za krvarenje (PRECISE DAPT $\geq$ 25) treba razmotriti prekid terapija P2Y12 inhibitorima nakon 6 mjeseci.   | <b>IIa</b> | <b>C</b> |
| Testovi funkcije trombocita mogu biti razmotreni kao vodič u odluci termina održavanja CABG operacije kod bolesnika koji su nedavno bili na terapiji P2Y12 inhibitorima.   | <b>IIb</b> | <b>B</b> |
| Bolesnici visokog ishemijskog rizika s prijašnjim infarktom miokarda i CABG operacijom, koji su tolerirali DAPT bez komplikacija krvarenja, terapija DAPT dulje od 12 do 36 mjeseci može biti razmotrena.  | <b>IIb</b> | <b>C</b> |

### 3.2.2.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

ACC/AHA i JCS smjernice na navedenu temu podudaraju se s ESC smjernicama. (102)(89) Kanadsko kardiovaskularno društvo u smjernicama iz 2018. godine preporučuje prekid terapije klopidogrelom ili tikagrelorom 5 dana prije operacije. Prasugrel se treba prekinuti 7 dana prije elektivne operacije. Aspirin se nastavlja u istoj dozi. (79)

### 3.2.3 Postoperativna strategija antitrombotske terapije nakon CABG operacije

Svrha postoperativne antitrombotske terapije je prevencije okluzije postavljenog grafta. Primjena aspirina unutar 48 sati nakon operacije povezano je s manjim mortalitetom i ishemičkim komplikacijama mozga, bubrega i probavnog sustava. Značajna redukcija mortaliteta nije zabilježena ako se primjena aspirina odgodila  $>$  48 sati nakon operacije. (103) Metaanaliza Salil V. Deo i suradnika analizira preko 25 000 bolesnika u jedanaest radova, te iznosi rezultate koji govore u korist dvostruke antiagregacijske terapije (Aspirin uz klopidogrel) u sprječavanju

tromboze venskih graftova u odnosu na skupinu koja je uzimala samo Aspirin. Bolnički i 30-dnevni postoperativni mortalitet niži je u bolesnika liječenih DAPT, ali povećan je rizik od krvarenja. Navedena korist zabilježena je u bolesnika koji su revaskularizirani “off pump” graft metodom. (104) Nadalje, Nocerino AG i suradnici pišu metaanalizu iz pet isključivo randomiziranih studija, te dobiva statistički signifikantne rezultate veće proporcije postoperativne okluzije venskih graftova bolesnika na monoterapiji Aspirinom u odnosu na one koji su bili na DAPT. (105) Tikagrelor u kombinaciji s acetilsalicilnom kiseline također pokazuje bolju održanost prohodnosti venskog grafta u usporedbi s izoliranom terapijom Aspirina. (106)

### 3.2.3.1 Smjernice postoperativne antitrombotske strategije nakon CABG operacije

ESC iz 2018. godine preporučuju primjenu dvostruke antiagregacijske terapije nakon CABG operacije ovisno o riziku krvarenja i tromboze. Duljina trajanja terapije je 12 mjeseci nakon operacija, osim ako bolesnik ima visok rizik od krvarenja, u tom slučaju terapija traje 6 mjeseci. Bolesnici s visokim trombotskim rizikom DAPT može trajati i do 36 mjeseci. Navedene preporuke prikazane su u tablici 11 u 3.2.2.1 odjeljku. (30) Osim navedenog postoje smjernice Europskog udruženja kardio-torakalne kirurgije iz 2017. godine i detaljno govore o početku postoperativnog nastavaka antiagregacijske terapije prikazano u tablici 12. (107)

**Tablica 12** Preporuke P2Y12 inhibitora postoperativno.  
Modificirano prema Sousa-Uva (2017.) (107)

|   |            |          |
|---|------------|----------|
| U bolesnika liječenih DAPT nakon nedavno postavljenog stenta (unutar 1 mjeseca), te su podvrgnuti srčanoj operaciji, preporuka je nastavak terapije P2Y12 inhibitorima post-operativno čim je to sigurno, ali unutar 48 sati, te se DAPT nastavlja u trajanju kako je preporučeno.                | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| Bolesnika liječeni DAPT nakon postavljenog stenta (prije > 1 mjeseca), ili ACS bez stentiranja, te su podvrgnuti srčanoj operaciji, preporuka je nastavak terapije P2Y12 inhibitorima post-operativno čim je to sigurno, ali unutar 96 sati, te se DAPT nastavlja u trajanju kako je preporučeno. | <b>I</b>   | <b>C</b> |
| DAPT može biti razmotren kod određenih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću nakon CABG.  | <b>IIb</b> | <b>C</b> |

### 3.2.3.2 Usporedba s ostalim kardiološkim društvima

ACC/AHA smjernice za DAPT iz 2016. i JCS smjernice sukladne su ESC smjernicama. (78)(89)

## 5. ZAKLJUČAK

Liječenje bolesnika s koronarnom bolešću srca sve je uspješnije prvenstveno zahvaljujući sve uspješnijim metodama revaskularizacije, poglavito PCI gdje je zabilježen ogroman napredak u kvaliteti stentova i samoj tehnici PCI. Važan je i napredak u antilipemijskoj terapiji gdje je, uz postojeće visoko-potentne statine i ezetimib, uvođenjem PCSK9 (proteina-konvertaza subtilin/keksin tip 9) inhibitora u terapijski algoritam zagwarantirano sniženje LDL-a (lipoprotein male gustoće) za 85% i postizanje strogih terapijskih ciljeva kod visoko rizičnih bolesnika. Napredak je zabilježen i u liječenju dijabetesa gdje su se kao izuzetno uspješni pokazali SGLT-2 (kotransporter natrija glukoze 2) inhibitori i GLP1-RA (glukagonu sličan peptid 1 receptorni agonist) u redukciji smrtnosti, zatajivanja srca i ostalih velikih kardiovaskularnih događaja. Osobito su rizični koronarni bolesnici s HFrEF-om (zatajivanje srca s reduciranom ejijskom frakcijom) gdje se već godinama rabe dokazano uspješni lijekovi (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagonisti angiotenzinskih receptora, beta blokatori, blokatori mineralokortikoidnih receptora, ivabradin) i uređaji (npr. implatibilni kardioverter defibrilator), ali je nova revolucija u liječenju nastala uvođenjem ARNI (inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina) i SGLT-2 inhibitora koji su se pokazali da, uz postojeću terapiju, smanjuju smrtnost i hospitalizacije zbog zatajivanja srca te poboljšavaju kvalitetu života.

Međutim, unatoč gore navedenom smrtnost bolesnika s koronarnom bolešću i dalje je viša nego u preostaloj populaciji zbog same prirode aterosklerotske bolesti koja je najčešće difuzna bolest jer su bolesnici dugo godina bili izloženi rizičnim faktorima. Također, stentovi koliko god da su bolji nego ranije još uvijek nose rizik od akutne ili kronične stent tromboze koje je na razini 1 do 1.5 % godišnje. Stoga je u prevenciji fatalnog i nefatalnog infarkta miokarda ključna antitrombotska odnosno antitrombocitna terapija. Izborom drugog antitrombocitnog lijeka (manje potentan klopidoogrel nasuprot jače potentnim prasugrelu i tikagreloru) te duljinom njihove primjene balansiramo rizika od ishemije i rizika od krvarenja. Međutim problem nastaje jer bolesnici koji imaju povišen ishemijski rizik imaju ujedno i povišen hemoragijski rizik.

U procjeni rizika ishemije i krvarenja nakon PCI koristili su se PRECISE-DAPT i DAPT bodovni sustavi, međutim u najaktualnijim ESC smjernicama za NSTEMI iz 2020. godine istaknuti su rizični faktori koji su podijeljeni na kliničke faktore i proceduralne/tehničke. Klinički su šećerna bolest, anamneza ponovljenog infarkta miokarda, višezilna koronarna arterijska bolest,

polivaskularna bolest (koronarna i periferna arterijska bolest), preuranjena ili ubrzana koronarna arterijska bolest, konkomitantna sistemska upalna bolest i kronična bubrežna bolest (eGFR 15-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) dok su u proceduralne/tehničke faktore uključeni broj i duljina stentova, kompleksnost procedure (npr. bifurkacijska PCI, kronična okluzija, deblo lijeve koronarne arterije, jedina preostala koronarna arterija) te anamneza stent-tromboze. Postoji više raznih sustava bodovanja u svrhu stratifikacije bolesnika s obzirom na rizik krvarenja. ESC smjernice iznose kriterije prema “Academic Research Consortium for High Bleeding Risk” Sukladno omjeru rizika krvarenja i ishemije donosi se odluka o strategiji antitrombotske terapije.

Najviše će na sam izbor drugog antitrombocitnog utjecati ima li bolesnik STEMI (prasugrel ili tikagrelor), NSTEMI (prasugrel u prednosti nad tikagrelorom, a osobito klopidogrelom) ili kronični koronarni sindrom (klopidogrel, a tikagrelor i prasugrel iznimno kod kompleksnih procedura). Većinu bolesnika s akutnim koronarnim sindromom liječimo dvojnou antitrombocitnom terapijom kroz 12 mjeseci, a bolesnike s kroničnim koronarnim sindromom 6 mjeseci. Bolesnici s preboljelim akutnim koronarnim sindromom 12 mjeseci nakon PCI, ako imaju povišen ishemijski rizik, a nemaju povišen hemoragijski rizik (i nisu krvarili na postojeću terapiju) postaju kandidati ili za produljenu dvojnou antitrombocitnu terapiju (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor u reduciranoj dozi na 2 puta po 60 mg dnevno) ili za kombinaciju acetilsalicilne kiseline i vaskularnih doza rivaroksabana 2 puta po 2.5 mg dnevno. Kronični koronarni bolesnici i oni kojima je prošlo više od tri godine od akutnog događaja npr. infarkta miokarda, kandidati su za gore navedenu kombinaciju acetilsalicilne kiseline i rivaroksabana.

Bolesnici revaskularizirani CABG operacijom također zahtjevaju antitrombotsku terapiju u svrhu očuvanja vaskularnog grafta koja se nastavlja 48 do 96 sati nakon operacije i traje ovisno o ishemijskom riziku pacijenta.

Zaključno, postoje brojne smjernice i radovi o primjeni antitrombotske terapiju u koronarnih bolesnika, a adekvatna primjena zahtjeva složeni postupak procjene bolesnika uz pomoć kliničkog iskustva i poznavanje aktualnih smjernica uz strogo individualiziran pristup.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Matiasu Trbušiću na pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Posebne zahvale roditeljima Jasminki i Ivici, djevojci Ivi, i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom studija.

## 7. LITERATURA

1. Ćorić T, Knežević AM. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini. *Croat Inst Public Heal.* 2015;1–169.
2. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med.* 2003;3(2):147–61.
3. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1822–34.
4. Bray PF. Platelet Hyperreactivity: Predictive and Intrinsic Properties. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(4):633–45.
5. Undas A, Szuldrzyński K, Brummel-Ziedins KE, Tracz W, Zmudka K, Mann KG. Systemic blood coagulation activation in acute coronary syndromes. *Blood.* 2009;113(9):2070–8.
6. G C, S F. The Two Faces of Thrombosis: Coagulation Cascade and Platelet Aggregation. Are Platelets the Main Therapeutic Target? *J Thromb Circ Open Access.* 2017;03(01):1–6.
7. Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in st-segment-elevation myocardial infarction: The harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):543–51.
8. Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology.* 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
9. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman's : the Pharmacological Basis of Therapeutics,* 13e. New York: McGraw-Hill Education LLC.; 2018.
10. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Aspirin protect [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 02.02.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Aspirin-protect-SPC.pdf>
11. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj. 2018;(Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)):171.
12. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):385-394.
13. Rodríguez LAG, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2016;11(8):1–20.

14. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(2):147–66.
15. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Klopidogrel HCS [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 05.03.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/clopidogrel-krka-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/clopidogrel-krka-epar-product-information_hr.pdf)
16. Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J.* 2014;66(5):530-534. doi:10.1016/j.ihj.2014.08.012
17. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003 May;89(5):783–7.
18. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(11):1125–38.
19. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Brilique [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 05.03.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information_hr.pdf)
20. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Prasugrel Pliva [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 10.03.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Prasugrel-Pliva-SPC.pdf>
21. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Kangrexal [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 10.03.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kengrexal-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kengrexal-epar-product-information_hr.pdf)
22. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1094–6.
23. Bagatin J, Carević V, Bagatin K. Jesu li svi niskomolekularni heparini jednaki? *Medicus.* 2010;19(2):191–6.
24. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Heparin Belupo [Internet]. 05/2021 [pristupljeno: 03.04.2021.]. Dostupno na: <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Heparin-Belupo-SPC.pdf>
25. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Clexane [Internet]. 07/2021 [pristupljeno: 05.04.2021.]. Dostupno na: [https://halmed.hr//upl/lijekovi/PIL/Uputa-o-lijeku\\_97.pdf](https://halmed.hr//upl/lijekovi/PIL/Uputa-o-lijeku_97.pdf)
26. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost.* 2004;2(4):547–50.

27. HALMED sažetak opisa svojstva lijeka Arixtra [Internet]. 01/2021 [pristupljeno: 10.03.2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtra-epar-product-information\\_hr-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtra-epar-product-information_hr-0.pdf)
28. Warkentin TE, Koster A. Bivalirudin: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(8):1349-1371.
29. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr;42(14):1289–367.
30. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(3):213–60.
31. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F i sur. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* (2019);40:87–165.
32. Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, et al. Percutaneous Coronary Intervention. [Updated 2021 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556123/>
33. Langrish JP, Fox KAA. Optimal antithrombotic treatment during primary percutaneous coronary intervention? *Heart*. 2011;97(18):1459–60.
34. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*. 1996;93(2):229-237. doi:10.1161/01.cir.93.2.229
35. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
36. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Schöller R, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary

percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(4):305–12.

37. de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Schuler G, et al. Association of upstream clopidogrel administration and myocardial reperfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(2):110–7.
38. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of Clopidogrel Pretreatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myoc. *J Am Med Assoc.* 2005;294(10):1224–32.
39. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infar. *Am Heart J.* 2006;152(4):627–35.
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep;361(11):1045–57.
41. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013 Apr;368(14):1303–13.
42. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1016–27.
43. Lupi A, Schaffer A, Lazzero M, et al. Pre-hospital ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with long transport time to primary PCI facility. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(8):528-534.
44. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May;358(21):2218–30.
45. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1132–42.

46. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2207–17.
47. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848]. *Lancet*. 2014;384(9957):1849-1858.
48. Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(13):1336–46.
49. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: The international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693–703.
50. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr;295(13):1519–30.
51. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(2):119–77.
52. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DEJ, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan;61(4):e78–140.
53. Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, Abuzeid W, Fordyce CB, Greene J, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Can J Cardiol*. 2019 Feb;35(2):107–32.

54. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2019 Apr;83(5):1085–196.
55. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324(7329):71–86.
56. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, Bolognese L, Ten Berg J, Dudek D, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: The ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2563–71.
57. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, et al. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2450–9.
58. Valina C, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Wöhrle J, Bernlochner I, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2436–46.
59. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul;292(1):45–54.
60. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al. High-Risk Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Low-Molecular-Weight or Unfractionated Heparin. *Jama*. 2005;294(20):2594.
61. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1980–9.
62. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Results From the OASIS-5 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742–51.
63. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DEJ, Ganiats TG, Holmes DRJ, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary

- Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(24):e139–228.
64. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
  65. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov;288(19):2411–20.
  66. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):939–43.
  67. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(20):2560–4.
  68. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: A pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981–92.
  69. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, et al. ISAR-REACT 3A: A study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2482–91.
  70. Nakamura M, Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Otsuka F, Kozuma K, et al. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2020 Apr;84(5):831–65.
  71. Saito Y, Kobayashi Y. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention. *Intern Med*. 2020;59(3):311–21.
  72. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800.
  73. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2211-2221.



74. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
75. Hahn JY, Song Y Bin, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10127):1274–84.
76. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1079-1089.
77. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297–309.
78. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Nov;152(5):1243–75.
79. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):214–33.
80. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):777-786.
81. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-2097.
82. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y<sub>12</sub>inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;142(6):538–45.

83. Malik AH, Yandrapalli S, Shetty SS, Aronow WS, Cooper HA, Panza JA. Meta-analysis of Dual Antiplatelet Therapy Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2020;127:25-29.
84. Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, Leiter LA, Mehta SR, Simon T, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):498–505.
85. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1169-1180.
86. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–30.
87. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, et al. Study of Two Dose Regimens of Ticagrelor Compared with Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease (STEEL-PCI) [published online ahead of print, 2018 Jun 21]. *Circulation.* 2018;138(13):1290-1300.
88. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.
89. Nakamura M, Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Otsuka F, Kozuma K, et al. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2020 Apr;84(5):831–65.
90. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;85(11):1292-1296.
91. Gu YL, van der Horst IC, Douglas YL, Svilaas T, Mariani MA, Zijlstra F. Role of coronary artery bypass grafting during the acute and subacute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2010;18(7-8):348-354. doi:10.1007/BF03091790
92. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-

- treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2016;117(3):309–15.
93. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2013;111 Suppl 1:i3-i17. doi:10.1093/bja/aet402
94. Collaboration AT. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Bmj.* 1994;308(6922):159.
95. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jan;15(1):15–20.
96. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):520–6.
97. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112(9 SUPPL.):286–93.
98. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1986–90.
99. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(8):728–37
100. Hansson EC, Shams Hakimi C, Åström-Olsson K, Hesse C, Wallén H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth.* 2014;112(3):570–5.
101. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:133–48.
102. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DEJ, Ganiats TG, Holmes DRJ, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(24):e139–228.
103. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 Oct;347(17):1309–17.
104. Deo S V., Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, et al. Dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting: Is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2013;28(2):109–16.
105. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1576-1579.
106. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(16):1677-1686.
107. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Obrazovanje

Sveučilište u Zagrebu, medicinski fakultet 2016. - 2021.

Sveučilište u Rijeci, medicinski fakultet 2015. - 2016.

Srednja škola dr. Antuna Barca, Crikvenica 2012. - 2015.

Osnovna škola dr. Josipa Pančića, Bribr 2004. - 2012.

---

### Nagrade

Dekanova nagrada za najboljeg studenta 2. godine studija medicinskog fakulteta, sveučilište Zagreb 2016/2017

---

### Znanost

Objavljeno:

Koautor znanstvenog rada: "High prevalence of untreated and undertreated vitamin D deficiency and insufficiency in patients with Inflammatory Bowel Disease"; ACTA CLINICA CROATICA, vol.59;05/2020

Koautor sažetka: "Age related prevalence of sexual and erectile dysfunction and low quality of life in patients with inflammatory disease"; UEG; 05/2020

Koautor sažetka: "Underweight patients with Crohn's disease and without vitamin D supplementation are at high risk of vitamin D deficiency"; ECCO; 02/2020

Koautor sažetka: "Lower values of skeletal muscle index measured by bioelectrical impedance in active IBD patients"; ECCO; 02/2020

Koautor sažetka: "Correlation of quality of life components with sexual function scores and disease duration in patients with Inflammatory Bowel Disease";(European Crohn's and Colitis Organisation-ECCO); 02/2020

Koautor sažetka: "High prevalence of untreated and undertreated vitamin D deficiency and insufficiency in patients with Inflammatory Bowel Disease"; UEG;11/2019

Koautor sažetka: "Prevalence and predictors of sexual and erectile dysfunction with inflammatory bowel disease"; (United European gastroenterology & hepatology-UEG);04/2019

Sudjelovao u :

"Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure - a single center experience" KB Merkur

Pregledni rad: Connection of the gut microbiota and endometriosis

---

### **Klinički rad**

Volontiranje COVID - Trijaža na hitnom prijemu KB Sv. Duh ;10/2020-02/2021

Demonstrator iz kliničke propedeutike na katedri interne medicine, KBC Sestre milosrdnice;  
09/2019-03/2020

---

### **Strani jezici**

Njemački jezik - DSD II (Deutsche Sprachdiplom) C1

Engleski jezik - tečno pismeno i usmeno

Hrvatski - materinji

---

## **Članstva**

Aktivni član studentske kardiološke sekcije

Aktivni član studentske anesteziološke sekcije

---

## **Ostalo**

FIFA Diploma in Football Medicine

Understanding Clinical Research: Behind the Statistics

IT- vještine : MedCalc, Microsoft Office

Sudionik 7. Konferencije digitalne medicine : The future is now

Član plivačke sekcije medicinskog fakulteta Zagreb