

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci med Dr Mirko D. oli

**UTICAJ STEPENA INHIBICIJE FUNKCIJE TROMBOCITA  
NAKON PRIMENE DVOJNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE  
NA ISHOD BOLESNIKA LE ENIH ELEKTIVNOM  
PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Mr sci med Dr Mirko D. oli

**INFLUENCE OF THE DEGREE OF PLATELET INHIBITION ON  
DUAL ANTIPLATELET THERAPY ON OUTCOMES OF  
PATIENTS TREATED BY ELECTIVE PERCUTANEOUS  
CORONARY INTERVENTION**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

## **MENTOR:**

Prof. Dr Igor B. Mrdovi , redovni profesor, Urgentna kardiologija, Urgentni Centar, Klinički Centar Srbije, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu.

## **LANOVI KOMISIJE:**

1. Akademik Prof. Dr Miodrag C. Ostoji , profesor emeritus Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Rade Babi , vanredni profesor, Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Mihajlo Mati , redovni profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

*Zahvaljujem se:*

*Profesoru Igoru Mrdoviću, mom mentoru i prijatelju na iskrenoj i nesebičnoj podršci, zalaganju i posvećenosti koje su obeležile naš zajednički rad,*

*Profesorki Jeleni Marinković-Erić na svesrdnoj pomoći u statistici i metodologiji naučnog rada prilikom izrade ove disertacije,*

*Akademiku Profesoru Miodragu Ostojiću na značajnim sugestijama prilikom izrade disertacije i na sveukupnom uticaju na moju medicinsku edukaciju koja me je inspirisala da uđem u svet kliničkih istraživanja,*

*Lekarima i sestrama odeljenja Kardiologije I i Centra za Invazivnu dijagnostiku i terapiju kao i Centra za Transuziju na čelu sa Dr Brankom Čalićem, Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje,*

*Mojoj supruzi i deci na strpljenju i podršci, kao i mojim roditeljima koji su mi uvek bili pouzdan oslonac u životu.*

*Rad posvećujem svojoj deci, sinu Milošu i ćerki Mariji, da u oblasti koju odaberu za životni poziv, budu beskrajno uporni, temeljni, posvećeni, pošteni prema sebi i prema drugima, i rezultat sigurno neće izostati.*

## **SAŽETAK**

**Uvod:** Krvarenje nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI) je važna komplikacija sa značajnim nepovoljnim uticajem na prognozu. **Cilj:** Da se proceni prediktivna vrednost preterano niske rezidualne reaktivnosti trombocita na dvojnju antiagregacionu terapiju aspirinom i klopidoogrelom, za krvarenje nakon elektivne PCI. **Metodologija i rezultati:** Kod 481-nog uzastopnog bolesnika sa elektivnom PCI, izvršeno je testiranje funkcije trombocita pomoću Multiplejt analizatora, gde je ispitivana reaktivnost trombocita indukovana arahidonskom kiselinom (ASPI) i adozin difosfatom (ADP), neposredno pre PCI i 24 sata nakon PCI. Pacijenti su praćeni prosečno 15.34±7.19 meseci. Primarni cilj studije bio je pojava svakog krvarenja, dok je sekundarni cilj bila pojava ishemijskog neželjenog srčanog događaja (MACE). Uestalost svih, BARK 2, i BARK 3 krvarenja prema BARK klasifikaciji je bila 19%, 18% i 1%, odgovarajuće. Grupe sa svim, i BARK 2 krvarenjima, su imale niže prosečne vrednosti multiplejtADP testa nakon 24 sata, u poređenju sa grupom bez krvarenja: 45.30±18.63 U prema 50.99±19.01 U; p=0.005; i 45.75±18.96 U prema 50.99 ± 18.99 U; p=0.01; odgovarajuće. Ženski pol (HR 2.11; CI 1.37-3.25; p=0.001), prethodni infarkt miokarda (HR 0.56; CI 0.37-0.85; p=0.006), niska telesna težina (HR 0.78; CI 0.62-0.98; p=0.03), i vrednosti multiplejt ADP testa nakon 24 sata od PCI ispod medijane (HR 0.75; CI 0.61-0.93; p=0.009) su bili nezavisni prediktori svih krvarenja, određeni pomoću Koksove univarijantne analize. Nakon uravnoteženja razlika između poređenih grupa, multiplejt ADP test nakon 24h, je bio jedini nezavisni prediktor za sva (HR 0.7; CI 0.56-0.87; p=0.002), i BARK 2 (HR 0.71; CI 0.56-0.89; p=0.003) krvarenja putem Koksove univarijantne analize. **Zaključak:** MultiplejtADP test pre i nakon PCI, je bio povezan sa svim i BARK 2 krvarenjima nakon elektivne PCI.

Ključne riječi: krvarenje, PCI, testovi funkcije trombocita

Naučna oblast: kardiovaskularna medicina

Uža naučna oblast: interventna kardiologija

## **ABSTRACT**

**Background:** Bleeding after percutaneous coronary interventions (PCI) is an important complication with impact on prognosis. **Aim:** To evaluate the predictive value of enhanced platelet responsiveness to dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, for bleeding, after elective PCI. **Method and results:** We performed multiple electrode aggregometry (MAE) platelet functional tests induced by arachidonic acid (ASPI) and adenosine-diphosphate (ADP) before PCI, and 24 hours after PCI, in 481 elective PCI patients who were followed-up for an average of  $15.34 \pm 7.19$  months. Primary end point was the occurrence of any bleeding, while ischemic major adverse cardiovascular event (MACE) was a secondary endpoint. The incidence of total, BARC 2, and BARC 3 bleeding, according to BARC classification, was 19%, 18% and 1%, respectively. Groups with any, and BARC 2 bleeding, had a lower average value of MAE ADP test after 24h, compared to the group without bleeding:  $45.30 \pm 18.63$  U vs.  $50.99 \pm 19.01$  U;  $p=0.005$ ; and  $45.75 \pm 18.96$  U vs.  $50.99 \pm 18.99$  U;  $p=0.01$ ; respectively. Female gender (HR 2.11; CI 1.37-3.25;  $p=0.001$ ), previous myocardial infarction (HR 0.56; CI 0.37-0.85;  $p=0.006$ ), lower body mass (HR 0.78; CI 0.62-0.98;  $p=0.03$ ), and MAE ADP test after 24h (HR 0.75; CI 0.61-0.93;  $p=0.009$ ) were the independent predictors for any bleeding by Cox univariate analysis. After adjustment, MAE ADP test after 24h, was the only independent predictor for any (HR 0.7;

CI 0.56-0.87;  $p=0.002$ ), and BARC 2 (HR 0.71; CI 0.56-0.89;  $p=0.003$ ) bleeding, by Cox multivariate analysis. **Conclusion:** MAE ADP test before and after PCI, was associated with any, and BARC 2 bleeding after elective PCI.

Key words: PCI, bleeding, platelet function testing.

Research area: Cardiovascular medicine

Special topics: Interventional cardiology

<b>UVOD.....</b>	<b>3</b>
Definicije i klasifikacije krvarenja.....	6
Klinički značaj krvarenja u PCI.....	10
<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>15</b>
<b>MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>16</b>
Kriterijumi za uključivanje .....	16
Kriterijumi za isključivanje.....	17
Antiagregaciona terapija – protokol: .....	17
Testovi funkcije trombocita .....	17
Testiranje funkcije trombocita – predviđeni protokol .....	18
Perkutana koronarna intervencija .....	18
Ciljni događaji.....	19
Statističke analize.....	20
<b>REZULTATI RADA .....</b>	<b>22</b>
<b>1. CELA POPULACIJA .....</b>	<b>22</b>
<b>2. POREDBENJE GRUPE SA I BEZ KRVARENJA .....</b>	<b>30</b>
2.1 SVA KRVARENJA.....	30
2.1.1 KLINIČKE KARAKTERISTIKE .....	30
2.1.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE .....	35
2.2 BARC 2 KRVARENJA .....	37
2.2.1 KLINIČKE KARAKTERISTIKE .....	37
2.2.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE .....	39
2.3 BARC 3 KRVARENJA .....	40
2.3.1 KLINIČKE KARAKTERISTIKE .....	40
2.3.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE .....	43
2.3.3 BARC 3 KRVARENJA I MACE .....	44
<b>3. NEZAVISNI PREDIKTORI KRVARENJA .....</b>	<b>45</b>
3.1 SVA KRVARENJA .....	45
3.2 BARC 2 KRVARENJA .....	47
3.3 BARC 3 KRVARENJA .....	49
3.4 TESTOVI FUNKCIJE TROMBOCITA I KRVARENJA .....	49
3.5 UTICAJ PRIDRUŽENE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE .....	51
<b>4. TROMBOTI NI NEŽELJENI SRČANI DOGAĐAJI (MACE).....</b>	<b>51</b>
4.1 KLINIČKE KARAKTERISTIKE .....	51



4.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE .....	55
4.3 NAJVAŽNIJE KLINI KE I ANGIOGRAFSKE RAZLIKE IZME U GRUPA SA I BEZ KARDIOGENE SMRTI .....	56
4.4 NEZAVISNI PREDIKTORI KOMBINOVANOG MACE .....	58
4.5 NEZAVISNI PREDIKTORI KARDIOGENE SMRTI .....	59
<b>DISKUSIJA .....</b>	<b>60</b>
<b>ZAKLJU CI .....</b>	<b>111</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>120</b>

## UVOD

Uticaj inhibicije funkcije trombocita u zavisnosti od primenjene antiagregacione terapije (th) nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI) je poslednjih godina predmet velike istraživačke pažnje. Brojne studije <sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> su pokazale da je nedovoljna inhibicija funkcije trombocita nakon primene aspirina, i posebno klopidozola, udružena sa značajnim porastom trombotičnih neželjenih sranih događaja [smrt, nefatalni infarkt, tromboza stenta, cerebrovaskularni insult (CVI)]. Međutim, postoji veoma mali broj studija koji je ispitivao uticaj pojedinačne inhibicije funkcije trombocita na pojavu krvarenja nakon PCI i to kako intrahospitalnih, tako i udaljenih.

Razvoj interventne kardiologije u stopu je pratio razvoj pridružene antiagregacione terapije. Razvoj ove terapije predstavlja jednu od najdinamičnijih oblasti kardiologije danas. Razlozi za ovo su višestruki. Prvi razlog tome, jeste ekspanzija perkutanih koronarnih intervencija u svetskim razmerama sa razvojem novih tehnologija stentova i razvojem novih tehnika perkutanih intervencija (bifurkacione lezije, difuzna bolest, nezaštićeno glavno stablo leve koronarne arterije, ostijalne lezije, kalcifikovane lezije, hronične totalne okluzije) koje su omogućile perkutano rešavanje veoma kompleksnih anatomskih lezija. Drugi razlog jeste spoznaja, nakon više randomizovanih studija i velikih registara, da su perkutane koronarne intervencije sa ugradnjom stenta najefikasnija metoda lečenja u akutnom koronarnom sindromu (AKS) kao sa ST elevacijom <sup>6</sup> tako i kod visokorizičnih bolesnika sa AKS bez ST elevacije <sup>7</sup>. Kao treći razlog, naveli bi smo da se pokazalo da perkutane koronarne intervencije imaju prednost u odnosu na hiruršku revaskularizaciju ili medikamentnu terapiju kod najvećeg broja visokorizičnih bolesnika sa ishemijskom bolešću u srca i pridruženim značajnim komorbiditetima kao što su srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija, teška hronična opstruktivna bolest pluća, kod bolesnika u odmakloj životnoj dobi kao i kod bolesnika sa teškim pridruženim obolenjem koje značajno skraćuje očekivanu dužinu života (neoplazme). Svi gore navedeni razlozi doveli su do proširenja indikacija za perkutane koronarne intervencije i do izmene strukture pacijenata i pomeranja fokusa interesovanja interventne kardiologije ka klinički i angiografski težim bolesnicima. Dok su u početku razvoja interventne kardiologije

dominirali bolesnici sa jednosudovnom boleš u i jednostavnim tip A lezijama <sup>8</sup>, postepeno, sa razvojem novih materijala (gajding katetera, koronarnih žica, balona za pre- i postdilataciju, stentova različitih dimenzija, uz korišćenje novih materijala koji su omogućili lakšu penetraciju do i preko lezije, razvojem stentova obloženih lekom sa značajnim smanjenjem uestalosti restenoze, novih tehnika dilatacije posebno bifurkacionih lezija, nezaštićenog glavnog stabla leve koronarne arterije kao i tehnika rekanalizacije hroničnih totalnih okluzija) došlo je do značajnog povećanja udela bolesnika sa kompleksnim B2 i C lezijama <sup>8</sup>, višesudovnom boleš u, difuznom i kalcifikovanom boleš u, lošom funkcijom leve komore, prethodnom revaskularizacionom procedurom i neželjenim kardiovaskularnim događajima, kao i pridruženim teškim komorbiditetima. Takođe, u većini interventnih centara, primarne PCI u infarktu sa ST elevacijom i PCI u nestabilnoj angini ili akutnom infarktu bez ST elevacije imaju značajan procenat perkutano lečenih bolesnika. Zbog povećanog trombotičnog rizika ovakvih bolesnika, javila se potreba za razvojem dvojne antiagregacione terapije (DAT) koja je efikasnije suzbijati trombotične komplikacije. Zlatni standard ustanovljen je početkom 90-tih godina prošlog veka uvođenjem dvojne antiagregacione terapije aspirinom i prvom i drugom generacijom tienopiridina (tiklopidin, klopidogrel). Danas, zbog nedostataka tienopiridina prve i druge generacije u vidu alergijskih reakcija, veoma retkih, ali potencijalno fatalnih uticaja na supresiju kostne srži, i postojanja rezistencije na ovu grupu lekova, odnosno fenomena da izvesan broj bolesnika i pored redovnog uzimanja tienopiridina ne postiže farmakološki efekat inhibicije agregacije trombocita, razvijene su nove generacije lekova ove, i drugih farmakoloških grupa, koje prevazilaze ove nedostatke. Uopšte uzevši, razvoj antiagregacione i uopšte antitrombotične terapije, išao je u pravcu većine antitrombotične efikasnosti, ali po cenu povećanja uestalosti krvarenja <sup>9-10</sup>. Tek, relativno nedavno, u poslednjih 6-10 godina, uočeno je da je krvarenje takođe udruženo sa povećanim mortalitetom <sup>11</sup> i kod konzervativno lečenih, a posebno kod bolesnika lečenih perkutano. Problem krvarenja u perkutanom koronarnim intervencijama je razmatran u više studija <sup>12</sup>. U toku poslednjih nekoliko godina zaključci ovih studija ušli su u smernice za lečenje za perkutane koronarne intervencije i za lečenje akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije.

Otkrivanje fenomena rezistencije na aspirin i tienopiridine, u prvom redu klopidogrel, koji nakon CURE <sup>9</sup> i PCI-CURE <sup>13</sup> studije postaje pored acetyl-salicilne

ksieline, kamen temeljac DAT, važnu ulogu u naučnim istraživanjima dobijaju testovi funkcije trombocita (TFT). Iako nekonzistentni međusobno i u vremenu, različiti testovi funkcije trombocita pokazali su da postoji dugoročni klinički uticaj fenomena rezistencije, odnosno rezidualne hiperreaktivnosti trombocita u zavisnosti od terapije aspirinom i/ili klopidogrelom, na povećanje uestalosti trombotičnih neželjenih srčanih događaja: akutne, subakutne i kasne tromboze stenta, nefatalnog infarkta miokarda, naprasne smrti i cerebrovaskularnog insulta<sup>1 2 4</sup>. Uestalost rezistencije na aspirin iznosi 5-15%, dok je uestalost rezistencije na klopidogrel veća i kreće se do 35-40%. Danas je u upotrebi više vrsta testova koji na različite načine mere rezidualnu aktivnost trombocita. (Tabela 1)

**Tabela 1. Najvažniji testovi funkcije trombocita**

<b>NAZIV TESTA</b>	<b>POVRŠINA PO KRIVOM (ROC)</b>	<b>IMPLIKACIJA</b>
<b>Svetlosna agregometrija (LTA) &gt;46% agregacije (5uM ADP) &gt;59% agregacije (20uM ADP)</b>	<b>0.77 0.78</b>	<b>2-godišnji MACE post PCI</b>
<b>VerifyNow P2Y12 esej &gt;235PRU</b>	<b>0.71</b>	<b>6mes post DES MACE</b>
<b>VASP-P analiza &gt;50% PRI</b>	<b>0.55</b>	<b>6mes post PCI MACE</b>
<b>Multiplatelet Analyzer &gt;468 AU-min</b>	<b>0.78</b>	<b>30-dnevna tromboza stenta</b>
<b>Troboelastografija &gt;70% agregacije (2uM ADP)</b>	<b>0.88</b>	<b>1-godišnji post PCI MACE</b>

Glavni nedostaci ovih testova se sastoje u tome da je teško odrediti prazne vrednosti za rezistenciju, da vrednosti ovih testova variraju značajno u zavisnosti od vrste populacije, pa i kod istog bolesnika u vremenu, i da postoji značajno nepoklapanje u pogledu rezistentncije bolesnika određene jednim testom, u odnosu na rezistenciju pacijenata određenu nekim drugim testom. Ipak, svest o postojanju rezistencije i njeno proučavanje u brojnim studijama dovelo je do razvoja novih antiagregacionih lekova: tienopiridina III generacije (Prasugrel) i reverzibilnog blokatora adenzinskih receptora (Ticagrelor). Razvoj ovih lekova sa jedne strane, i razvoj novih stentova obloženih lekom druge i treće generacije sa druge strane, u velikoj meri je smanjio pojavu tromboze stenta i nefatalnog infarkta miokarda ali je rizik od krvarenja sa primenom novih lekova pojačan. Otuda je u poslednjih nekoliko godina pojačano interesovanje za pojavu krvarenja nakon PCI. Postavilo se pitanje da li je preterana inhibicija funkcije trombocita, odnosno rezidualna hiporeaktivnost,

određena testovima funkcije trombocita, prediktivna za pojavu krvarenja nakon PCI. U posljednje 2-3 godine u svetu je objavljeno samo nekoliko radova koji se bave ovom specifičnom problematikom. Problem predikcije krvarenja u PCI putem merenja stepena inhibicije funkcije trombocita u zavisnosti od vrste primenjene antiagregacione terapije neposredno pre i 24h nakon PCI, glavni je predmet istraživanja u ovom radu.

## **Definicije i klasifikacije krvarenja**

Krvarenje se od nedavno pojavilo kao važan ishod u lečenju bolesnika putem perkutane koronarne intervencije, posebno onih sa akutnim koronarnim sindromom. Krvarenje je kao ishod relativno često u poređenju sa ishemijskim ishodima i ima važan uticaj na prognozu, konačni ishod i troškove lečenja<sup>14</sup>. Razvoj i rutinska upotreba sve snažnije antitrombotične terapije dovela je sa jedne strane do smanjenja ishemijskih događaja, ali po cenu povećanja uestalosti hemoragijskih događaja. Otuda se pojavila potreba za preciznijim definisanjem i klasifikacijom krvarenja u PCI i njihovog uticaja na ishod lečenja bolesnika putem PCI. Svrha klasifikacija uopšte, jeste da sistematizuje izveštavanje i kategorizaciju epizoda krvarenja na numerički i nedvosmislen način sa ciljem da omogući poređenje različitih setova podataka<sup>14</sup>. Postoji više vrsta klasifikacija u PCI korišćenih u različitim studijama kod bolesnika lečenih putem PCI, aortokoronarnog bajpasa (CABG) ili konzervativno u AKS, bilo da se radi o infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI) ili infarktu miokarda bez ST elevacije (NSTEMI), (Tabela 2). U savremenoj kliničkoj praksi, najrasprostranjenije su dve klasifikacije: TIMI klasifikacija krvarenja<sup>15</sup> i GUSTO klasifikacija krvarenja<sup>16</sup>. Najnovija klasifikacija, koja je trenutno u procesu kliničke validacije, jeste tzv. BARC klasifikacija, koja će detaljnije biti opisana u nastavku ovog teksta.

TIMI klasifikacija se oslanja na laboratorijsku procenu dok se GUSTO klasifikacija oslanja na kliničke kriterijume. Mnoge druge definicije su u upotrebi. Sve su rafinirane sa vremenom sa ciljem povećanja objektivnosti i uračunavanja transfuzija krvi, ipak, prognostički uticaj krvarenja varira od jedne do druge definicije<sup>17</sup>. Ove klasifikacije su prvobitno korišćene u studijama različitih trombolitičkih

protokola u akutnom infarktu miokarda, da bi kasnije bile koriš tene u mnogim PCI studijama, iako, one mogu da izostanu da uhvate klini ki relevantna krvarenja u ovim okolnostima, kao što je krvarenje na pristupnom mestu <sup>18</sup>. Nasuprot tome, mnoge studije u akutnom koronarnom sindromu razvile su svoje skale krvarenja <sup>17, 19, 20</sup> i ponekad su uklju ivale pacijente koji su bili le eni ili konzervativno (medikamentno) ili putem PCI, bez posebne diferencijacije izme u invazivnih i neinvazivnih algoritama le enja (Tabela 2). Me unarodno udruženje za trombozu i hemostazu

**Tabela 2: Naj eš e koriš tene klasifikacije krvarenja**

<b>Klasifikacija</b>	<b>Težina</b>	<b>Kriterijumi</b>
<b>TIMI</b>	Veliko	Intrakranijalno krvarenje. Manifestno krvarenje sa padom hemoglobina $\geq 5$ g/dL ili pad hematokrita za $\geq 15\%$
	Malo	Spontana velika hematurija. Spontana hematemeza. Opservirano krvarenje sa padom hemoglobina $\geq 3$ g/dL ali padom hematokrita $\geq 5\%$
	Nezna ajno	Gubitak krvi koji ne zadovoljava gore navedene kriterijume
<b>GUSTO</b>	Teško	Smrtonosno krvarenje. Intracerebralno krvarenje, ili zna ajna hemodinamska kompromitacija koja zahteva le enje.
	Umereno	Krvarenje koje zahteva transfuziju
	Blago	Drugo krvarenje koje ne zahteva transfuziju i koje ne izaziva hemodinamsko pogoršanje
<b>ACUTY</b>	Veliko	Intrakranijalno ili intraokularno krvarenje, hemoragija na pristupnom mestu koja zahteva intervenciju, hematoma najmanje 5cm, pad nivoa Hb za najmanje 4 g/dL bez jasnog izvora krvarenja ili za najmanje 3g/dL ukoliko je poznato mesto krvarenja, reoperacija zbog krvarenja ili transfuzija krvnog derivata.
<b>PLATO</b>	Veliko životno ugrožavaju e	Fatalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, intraperikardno krvarenje sa tamponadom srca, hipovolemijski šok ili teška hipotenzija zbog krvarenja koja zahteva primenu inotropa ili hirurgiju, pad nivoa hemoglobina za $\geq 5$ g/dL ili više, ili potreba za transfuzijom od najmanje 4 jedinice eritrocita
	Drugo veliko	Krvarenje koje je dovelo do klini ki zna ajnog invaliditeta (np. intraokularno krvarenje koje je dovelo do trajnog

		gubitka vida) ili krvarenje udruženo sa padom Hb od najmanje 3g/dL ali najmanje od 5 g/dL ili koje zahteva transfuziju od 2 do 3 jedinice eritrocita
	Malo	Svako krvarenje koje zahteva medicinsku intervenciju ali koje ne zadovoljava kriterijume za veliko krvarenje
<b>GRACE</b>	Teško	Krvarenje koje zahteva transfuziju 2 jedinice koncentrovanih eritrocita; krvarenje koje dovodi do pada hematokrita od 10% ili smrti; intrakranijalno ili subduralno krvarenje
<b>STEEPLE</b>	Veliko	Fatalno krvarenje; retroperitonealno, intrakranijalno ili intraokularno krvarenje; krvarenje koje izaziva hemodinamsku kompromitaciju koja zahteva specifičnu intervenciju (kiruršku ili endoskopsku) ili dekompresiju zatvorenog prostora da bi se zaustavilo ili kontrolisalo krvarenje; klinički manifestno krvarenje koje zahteva transfuziju 1 jedinice koncentrovanih eritrocita ili 1 litara krvi; klinički manifestno krvarenje koje dovodi do pada Hb od 3g/dL (ili, ako nivo Hb nije dostupan, pad hematokrita za 10%)
<b>ISTH</b>	Veliko	Fatalno ili simptomatsko krvarenje u kritičnoj zoni ili organu (np. intrakranijalno, intraspinalno, intraokularno, retroperitonealno, intraartikularno, perikardijalno ili intramuskularno), ili krvarenje koje uzrokuje pad Hb od 2 g/dL, ili koje zahteva 2 jedinice krvi

(International Society of Thrombosis and Hemostasis-ISTH) je predložilo skalu krvarenja da bi se povećala mogućnost uporedivanosti između studija<sup>21</sup>. Ova skala bila je podržana i od strane Evropske Agencije za Lekove (European Medicines Agency-EMA)<sup>22</sup> uz preporuku da se doda kriterijum „prekida“. Dodatno uz navedene kriterijume, agencija traži da se pažljivo prate promene hemoglobina (Hb) i hematokrita (Ht) i da se kvantifikuje gubitak krvi putem objektivne metode.

Dok je većina klasifikacija evoluirala u pravcu prikazivanja što više detalja, druge skale su nastojale da uproste izveštavanje, kao u slučaju Globalnog Registra Akutnih Koronarnih Događaja (Global registry of Acute Coronary Events-GRACE

Investigators) <sup>23</sup>. Drugi autori su raspravljali o poveanom interesovanju za mala krvarenja koja se javljaju u dužem vremenskom periodu nakon PCI <sup>24</sup>, esto negirana ili u nedovoljnoj meri saopštavana, ali koja mogu biti od znaajaja akutne faze i koja mogu uticati na komplijansu uzimanja antiagregacionih lekova <sup>25</sup>. Ovi autori su predložili klasifikaciju koja e pokriti itav spektar krvarenja (Tabela 3) <sup>26</sup>.

Minimalan skor krvarenja je 0, svaka epizoda krvarenja se dodaje. Poeni se dodaju prostim sabiranjem, Epizode krvarenja se kontinuirano prate tokom itave studije. Za svrhe izveštavanja, period od 30 uzastopnih dana pre datog procenjivanja bolesnika (studijske vizite), predstavlja indeksni mesec za izveštavanje skora krvarenja. Indeksna slova, „P“, „U“, „A“, se stavljaju na kraju svakog skora kao odraz stepena težine krvarenja, np. 1P, 0U, 0A; 2P, 3U, 6A; itd. Za pojednostavljenu statistiku procenu poeni se mogu sabirati u ukupni skor krvarenja (za gore navedene primere: ukupni skor krvarenja iznosi 1+0+0=1; 2+3+6=11 itd.)

**Tabela 3: Klasifikacija skora krvarenja**<sup>26</sup>

<b>Težina</b>	<b>Kriterijumi</b>	<b>Poeni</b>
<b><u>P</u>ovršinsko</b>	Modrice, petehije, ehimoze, krvarenja iz malih posekotina	1
<b><u>U</u>nutrašnje</b>	Hematomi, epistakse, gubitak krvi iz usta, vagine, melena, o na krvarenja, hematurija, hematemeza	3
<b><u>A</u>larmantno</b>	Potreba za transfuzijom, intrakranijalno, životno ugrožavaju e	6

Kliniki znaaj malih krvarenja može varirati u zavisnosti od kliničkih okolnosti: on može biti minimalan kada je u pitanju primena životno spasavaju e tromboliti ke terapije u akutnom infarktu miokarda, ali važna za ambulantne pacijente nakon nekoliko meseci od akutne epizode.

Definisanje krvarenja je posebno otežano u specifičnim kliničkim okolnostima kao što je perioperativni period nakon bajpas hirurgije, gde je izvestan gubitak krvi i potreba za transfuzijom veoma esta. Kako su bolesnici nakon CABG pod velikim



rizikom od krvarenja, krvarenje koje se odnosi na CABG može da da disproporcionalno visoku stopu krvarenja u studijama u AKS, iako samo 10% bolesnika u AKS zahteva kardiohirurško le enje kao kona nu th. Izostavljanje ovih krvarenja, vezanih za CABG iz bezbednosnih ishoda u klini kim studijama, krši princip „intention-to treat“, dok njihovo uklju ivanje može razvodnjiti razlike u riziku od krvarenja izme u pore enih grupa. Ovakvi razli iti pristupi su nedavno primenjeni u TRITON-TIMI 38 i PLATO studiji.

Zbog injenice da postoje brojne definicije i višestruka ponavljanja u okviru date definicije, za klini are je esto teško da procene klini ki zna aj rizika od krvarenja povezanog sa novim terapijama. Nedostatak zajedni ke definicije tako e ometa pore enje izme u studija. Otuda su nastali pozivi da se koriste zajedni ki elementi podataka i usaglasi gradacija težine krvarenja <sup>17, 27</sup>.

Nedavno je zajedni ki napor akademskih krugova, istraživa kih organizacija, industrije i predstavnika regulatornih tela rezultirao usvajanjem standardizovanih definicija krvarenja u klini kim studijama, tzv. BARC (Bleeding Academic Research Consortium) <sup>28</sup>. U razvoju ovih definicija u injen je napor da se prevazi u nedostaci prethodnih klasi nih definicija, da se uhvate epizode krvarenja koje su zna ajne za pacijente i koje uti u na klini ke ishode, a da istovremeno budu prakti ne i jednostavne za primenu. Ove široko primenjive definicije pokušavaju da opišu kako krvarenja vezana za CABG, tako i ona, nevezana za CABG, ukupne stope krvarenja, na hijerarhijski na in prikazuju težinu krvarenja koriste i objektivnu numeriku nomenklaturu. (Tabela 4). Ove definicije baziraju pre na konsenzusu (usaglašavanju) nego što se izvode iz do sada raspoloživih podataka. Ipak, zbog zna aja jedinstvenog

### **Klini ki zna aj krvarenja u PCI**

Klini ki zna aj krvarenja je dugo bio potcenjivan zbog primene transfuzija krvi i hemostatskih lekova. Krvarenje je posmatrano samo kao neprijatan doga aj koji produžava hospitalizaciju i pove ava troškove le enja, ali koji ne uti e jasno na preživljavanje. Tek je od skora prepoznato da su velika krvarenja udružena sa

pove anim kasnim mortalitetom, koji potencijalno može da poništi dugoro ne koristi terapije akutnog koronarnog sindroma<sup>23 29 30 31</sup>.

**Tabela 4: BARC definicija krvarenja**

Tip 0	Bez krvarenja
Tip 1	Krvarenje koje ne zahteva le enje i ne povoduje da pacijent zatraži le enje od strane profesionalnog zdravstvenog radnika
Tip 2	Svako manifestno krvarenje koje zahteva le enje (krvarenje ve e od o ekivanog obzirom na klini ke okolnosti; uklju uju i krvarenje jedino utvr eno snimanjem) koje ne odgovara kriterijumima pod 3, 4 ili 5, ali ispunjava jedan od slede ih kriterijuma: (1) zahteva nehiruršku intervenciju zdravstvenog radnika, (2) vodi hospitalizaciji i poja anom stepenu pažnje, (3) zahteva evaluaciju
Tip 3	
Tip 3a	Otvoreno krvarenje sa padom Hb izme u 3 i 5* g/dL (pod uslovom da je pad Hb prouzrokovan krvarenjem). Svaka transfuzija sa manifestnim krvarenjem
Tip 3b	Otvoreno krvarenje sa padom Hb 5 g/dL (pod uslovom da je pad Hb prouzrokovan krvarenjem) Tamponada srca Krvarenje radi ije kontrole je potrebna hirurška intervencija (izuzimaju i stomatološku, nazalnu i intervenciju na hemoroidima) Krvarenje koje zahteva upotrebu intravenskih inotropnih lekova
Tip 3c	Intrakranijalna hemoragija (ne uklju uje mikrokrvarenja ili hemoragijsku transformaciju; uklju uje intraspinalno krvarenje)
Tip 4: zavisno od CABG	Perioperativno intrakranijalno krvarenje unutar 48 h Reoperacija nakon zatvaranja sternotomije radi kontrole krvarenja Transfuzija 5 doza koncentrovanih eritrocita ili pune krvi unutar 48 h** Drenaža grudnog koša 2L/24h Ako krvarenje zavisno od CABG nije okarakterisano kao najmanje Tip 3 težine, bi e klasifikovano kao“doga aj koji nije krvarenje“
Tip 5: Fatalno krvarenje	
Tip 5a	Verovatno fatalno krvarenje, bez imidžing potvrde ali klini ki suspektno
Tip 5b	Definitivno fatalno krvarenje: manifestno krvarenje ili krvarenje potvr eno autopsijom ili imidžingom

Opservacija: Transfuzije trombocita treba da budu beležene i da se o njima izveštava, ali ne i da ulaze u ove definicije dok se ne dobiju dodatne informacije o njihovom odnosu sa ishodom.

\* Korigovano transfuzijom (1 jedinica koncentrovanih eritrocita ili pune krvi=1g/dL)

\*\* Samo alogene transfuzije se smatraju transfuzijama u BARC tip 4 krvarenjima. Cell saver produkti se ne e ra unati.

definisanja, bi e važno da se ovaj sistem proveri kroz postoje e i budu e setove podataka da bi ovaj novi sistem definisanja bio prihva en od strane istraživa ke zajednice i da bi postao upotrebljavan u rutinskoj klini koj praksi.

U pore enju sa pacijentima bez krvarenja, bolesnici koji dožive krvarenje imaju ve u šansu da umru ne samo rano, u toku hospitalizacije, ve i kasnije nakon otpusta <sup>31 32 33</sup>. Jedno mogu e objašnjenje odnosa izme u krvarenja i neželjenih ishoda u rutinskoj praksi se sastoji u tome da se poznati prediktori krvarenja u velikoj meri preklapaju sa prediktorima ishemijskih doga aja. Krvarenje se javlja kao marker ishemijskih doga aja i doprinosi smrti u nekim slu ajevima. Drugo objašnjenje je da krvarenje ima direktne štetne posledice, i da pored toga pokre e itav niz adaptivnih promena koje dovode do neželjnog ishoda. Posledice krvarenja uklju uju hipotenziju, anemiju, i smanjenje snabdevanja kiseonikom (Slika1).



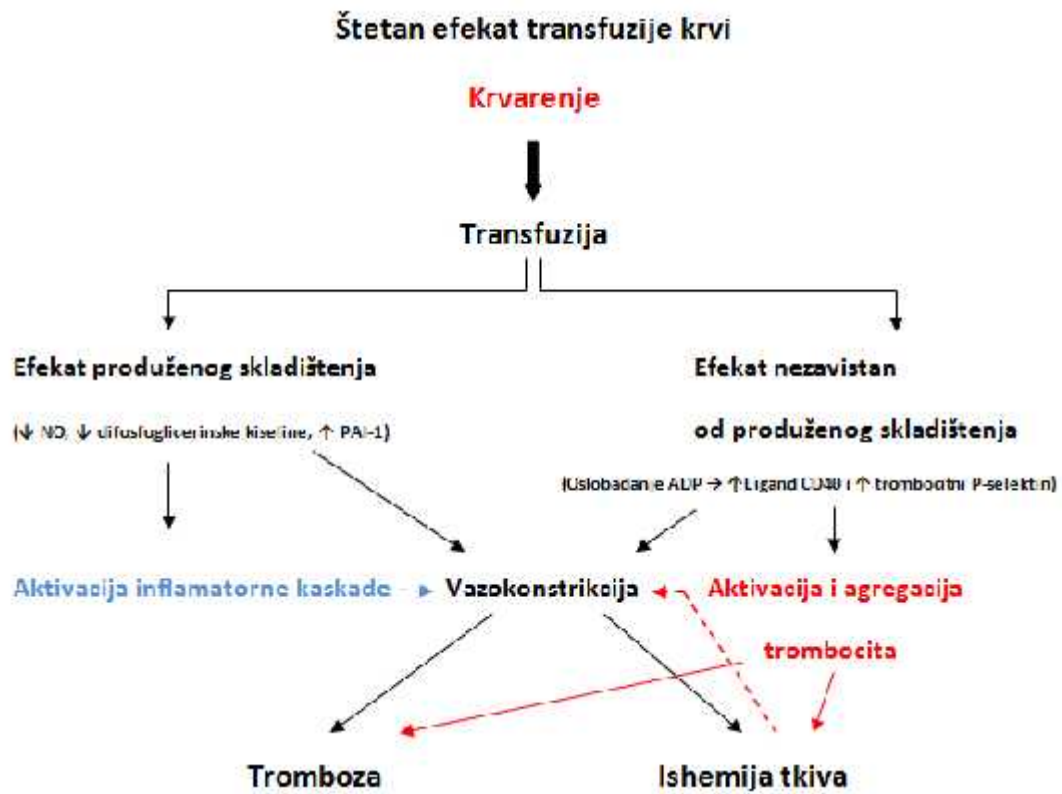
**Slika 1: Šematski prikaz hipoteti kih mehanizama koji povezuju krvarenje sa mortalitetom**

Eksperimentalni radovi navode da nivo hemoglobina do 7 g/dL je tolerisan bez ishemije miokarda ukoliko ne postoji opstruktivna bolest koronarnih arterija (KB) <sup>34</sup>. Anemija sama po sebi je povezana sa pove anim rizikom od neželjenih doga aja kod pacijenata sa AKS ili koji su podvrgavani koronarnoj revaskularizaciji <sup>35 36 37</sup>. Me utim, mnogi pacijenti sa anemijom su je zapravo imali na prijemu, pre primene

bilo kakve antitromboti ne terapije i bez manifestnog krvarenja. Kod ovih bolesnika, prethodno postoje a anemija može pogoršati posledice kasnijeg krvarenja i sigurno poveća verovatno u transfuzije. Prekid antitromboti ne treba da bi se smanjilo krvarenje jeste važan okidač za AKS<sup>38 39</sup>. Ovaj prekid može ponovo pogoršati tromboti ni rizik, dovode i do ponovnog nagomilavanja tromboti nog materijala. Svo avaju i se sa krvarenjem, ne može se dati nijedna opšta smernica. Kliničari moraju da odmeravaju odgovarajuće rizike vezane za krvarenje u toku, smanjenje doze ili, privremenu obustavu antitromboti nih lekova, i kada god je to moguće, sa ponovnim brzim uvođenjem inicijalne antitromboti ne treba koje opet zavisi od poluvremena eliminacije, reverzibilnosti efekta leka i mogućnosti zbrinjavanja krvarenja (np. kompresibilno u porećenju sa nekompresibilnim mestom krvarenja). Antitromboti ne treba da bude isključena ako krvarenje dovodi do hipotenzije ili ako je krvarenje životno ugrožavajuće i nekontrolisano. Ovo treba da bude proporcionalno nadoknadnom tečnosti i, ako je potrebno, uvođenjem vazopresornih lekova. Sve ove radnje međutim, stavljaju bolesnika pod povišen rizik od rekurentne ishemije i infarkta. Transfuzija pune krvi ili koncentrovanih eritrocita se moglainiti jednostavnim i konačnim rešenjem za zbrinjavanje velikih krvarenja, zato što brzo kompenzuje gubitak volumena, i kao takva je indikovana kada je krvarenje udruženo sa hemodinamskom nestabilnošću u ili šokom. Ipak, kada je krvarenje manje teško i kada su hemodinamski parametri stabilni, efekat transfuzije na mortalitet je u najboljem slučaju neutralan. Iako i kod bolesnika sa kardiovaskularnim obolenjima ili kod starijih, transfuzije nemaju pozitivan uticaj na ishod<sup>34 40</sup>. Nadalje, uprkos velikom gubitku krvi, 5g/dL hemoglobina, transfuzija krvi je udružena sa povećanim mortalitetom, i gubitak krvi sa minimalnim hematokritom i do 25%, može biti dobro tolerisan<sup>41</sup>. Ima više potencijalnih mehanizama za štetno delovanje transfuzije, uključujući i aktivaciju i agregaciju trombocita, oštećenje mehanizme dostavljanja kiseonika i azot monoksida (NO) (Slika 2)<sup>42</sup>.

Zapravo, opšte uzevši, strategija restriktivnog davanja transfuzija je povezana sa trendovima ka smanjenom mortalitetu, infarktu miokarda i srčanom insuficijenciji<sup>42</sup>. Stoga, transfuzija može povećati, radije nego smanjiti, rizik od neželjenih događaja kod bolesnika u AKS<sup>43</sup>. Na isti način, široka liberalna primena transfuzija krvi da bi se održao predefinisani nivo hemoglobina kod bolesnika sa koronarnom bolešću u bez

manifestnog krvarenja sa hematokritom ve im od 25% ili hemoglobinom ve im od 8 g/dL se ne preporu uje.



Slika 2: Mogu i mehanizmi štetnog efekta transfuzija krvi

## **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Pojavna inhibicija funkcije trombocita nakon primene dvojne antiagregacione terapije (hiporeaktivnost trombocita pod antiagregacionom terapijom) kod bolesnika sa elektivnom PCI i ugradnjom koronarnog stenta, dovodi do povećane učestalosti krvarenja kod ovih bolesnika u periodu od 12 meseci nakon PCI.

1. Primarni cilj studije jeste da se ispita prediktivni značaj merenja inhibicije funkcije trombocita metodom impedansne agregometrije multiplim analizatorom funkcije trombocita Multiplejt (Multiplate), (Dynabyte GmbH, Minhen, Nemačka), za pojavu krvarenja nakon 30 dana i nakon 12 meseci od elektivne PCI sa ugradnjom stenta, nakon koje je primenjena dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogrelom.
2. Sekundarni cilj studije jeste da se vidi u učestalost trombotičkih neželjenih događaja (nefatalni infarkt miokarda, kardiogena smrt, nekardiogena smrt, cerebrovaskularni insult, perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda, hirurška revaskularizacija i rehospitalizacija zbog sranih uzroka) i ispita uticaj stepena inhibicije funkcije trombocita na nastanak ovih događaja.

## **MATERIJAL I METODE**

Ova prospektivna opservaciona studija je analizirala 507 uzastopnih pacijenata kod kojih je izvedena perkutana koronarna intervencija (PCI) na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u periodu Novembar 2008 – Maj 2009. Protokol istraživanja je odobren od strane Etičkih Komiteta Instituta Dedinje i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i šematski je prikazan na Dijagramu 1. Svi ispitanici su dali svoj pismeni pristanak za učešće u studiji. Kod ukupno 12 bolesnika, podaci o krvarenju nisu mogli da se dobiju, pa su oni izuzeti iz analize. Od preostalih 495 bolesnika, dodatnih 14 bolesnika na pridruženoj antikoagulantnoj terapiji je isključeno iz analize zbog njihove poznate sklonosti ka krvarenju<sup>44</sup>. Konačna populacija naše studije obuhvatila je ukupno 481-nog bolesnika.

Konačan broj bolesnika koji je odredio veličinu uzorka u našoj studiji, bio je uslovljen brojem kitova za multiplejt testove funkcije trombocita, koji se inače ne preporučuju kao rutinska metoda nakon PCI. Nakon nestanka kitova, urađena je analiza, koja je pokazala statističku značajnost za primarni cilj studije, te je odlučeno da se prekine sa daljom regrutacijom bolesnika. Moć studije za ADP test nakon PCI i sva krvarenja iznosi 72,25%, za test ADP pre PCI i sva krvarenja iznosi 54,07%, za test ASPI nakon PCI i sva krvarenja iznosi 10,55%, i, konačno, za test ASPI pre PCI i sva krvarenja, moć studije iznosi 10,61%.

### **Kriterijumi za uključivanje**

Bolesnici sa stabilnom anginom, i asimptomatskom funkcionalno dokazanom ishemijom, bez znakova manifestne srčane insuficijencije, bez obzira na godine starosti, prethodno preležani infarkt, prethodnu kardiohiruršku operaciju ili prethodnu perkutanu intervenciju, za koje je na Institutu Dedinje doneta konzilijarna odluka za lečenje perkutanom koronarnom intervencijom, sa ili bez ugradnje običnog metalnog, ili stenta obloženog lekom.

## **Kriterijumi za isključenje**

Komorbiditet koji u značajnoj mjeri skraćuje očekivanu dužinu života ili značajno pogoršava prognozu (np. malignitet, manifestna srčana insuficijencija, bolesnici na hemodijalizi)

## **Antiagregaciona terapija – protokol:**

Svi bolesnici su najmanje 10 dana pre intervencije redovno primali standardnu dozu aspirina od 100mg/24h i standardnu dozu klopidogrela od 75mg, uz prethodnu udarnu dozu od 150mg. Ujutru na dan intervencije bolesnici su dobijali 100mg aspirina i 75mg klopidogrela. Aspirin 100mg/24h je preporuka za doživotno, dok je plavix (klopidogrel) 75mg/24h preporuka kao doza održavanja u toku prvih 12 meseci od PCI.

## **Testovi funkcije trombocita**

Svi testovi su izvođeni na elektronskom multiplom analizatoru funkcije trombocita koji omogućava istovremeno analiziranje 5 testova. U studiji su korišćeni dva testa: ASPI i ADP. ASPI test analizira aktivaciju trombocita preko arahidonske kiseline koja je substrat ciklooksigenaze. Ciklooksigenaza formira tromboksan A<sub>2</sub> koji je snažan aktivator trombocita. Acetil-salicilina kiselina deluje inhibitory na ciklooksigenazu. Vrednosti ASPI testa preko 259 AUC/min pod terapijom aspirinom, koja odgovara praznoj vrednosti našeg najvišeg kvintila, definišu bolesnike sa nedovoljnom inhibicijom funkcije trombocita, odnosno, njihovom povećanom (hiper) reaktivnošću. ADP test analizira aktivaciju trombocita preko adenozin difosfata koji stimuliše aktivaciju preko ADP receptora na površini trombocita. Najvažniji receptor je P2Y<sub>12</sub> kojeg blokiraju tiklopidin, klopidogrel i prasugrel. Vrednosti ADP testa preko 46,8 U definišu bolesnike sa nedovoljnom inhibicijom funkcije trombocita, odnosno, njihovom povećanom reaktivnošću. Niti za ASPI, niti za ADP, nema opšte prihvaćene definisane granice vrednosti za krvarenje pod odgovarajućom antiagregacionom terapijom.



Sam multipli analizator koristi metodu impedansne agregometrije. Uzorci krvi su sakupljeni nakon jednog sata od ingestije 100mg ASA i 75 mg klopidozola. Nakon inkubacije radi zagrevanja i ekvibracije 300  $\mu$ L hepariniranog uzorka krvi sa 300  $\mu$ L 0,9% fiziološkog rastvora u trajanju od 3 minuta, dodavano je 20  $\mu$ L arahidonske kiseline kao aktivatora za ASPI test, i, 20  $\mu$ L ADP-a kao aktivatora za ADP test. Agregacija je kontinuirano praćena u trajanju od 6 minuta. U toku tog perioda, spajanje trombocita na Multiplejt senzore, stvara izolacioni sloj na površini senzora i generiše porast impedance između elektroda, koja se transformiše u arbitrarne jedinice agregacije u jedinici vremena. Bazirano na ovome, formira se površina pod krivom (AUC). Njena ukupna visina i nagib odražavaju ukupnu aktivnost trombocita

### **Testiranje funkcije trombocita – predviđeni protokol**

Na sam dan intervencije, uoči nje, na jedan sat nakon primene dvojne antiagregacione terapije, meren je stepen inhibicije funkcije trombocita na arahidonsku kiselinu (aspirin, ASPI test) i adenzin difosfat (klopidozol, ADP test) metodom impedansne agregometrije «Multiplate». Na 24 sata nakon PCI, nakon jednog sata od uzimanja standardne doze održavanja od 100mg aspirina i 75mg klopidozola, ponavljana su ova dva merenja.

### **Perkutana koronarna intervencija**

Perkutane koronarne intervencije su izvođene u lokalnoj potkožnoj anesteziji mesta punkcije. Svim pacijentima davana je antikoagulantna terapija nefrakcionisanim heparinom (UFH) 80-100 i.j. intravenski ili intraarterijski. Kod kompleksnih procedura dužeg trajanja, ACT je kontrolisan na 30 minuta i dodavan je UFH u zavisnosti od rezultata. Nakon punkcije femoralne ili u manjem broju slučajeva, radijalne arterije, Seldindžerovom tehnikom u ostijum koronarnog krvnog suda ubacivan je kateter vodi. Nakon toga u koronarni krvni sud, iza suženja, ubacivana je koronarna žica veoma male debljine 0,14 inča, koja služi kao šina za balone i stentove. Na koronarnu žicu navlačen je balon kateter i balon je plasiran na leziju. Zatim je vršena inflacija balona koji je ispunjavan mešavinom fiziološkog

rastvora i kontrasta u razmeri 1:1. Usled inflacije balona dolazi do pucanja plaka i njegovog potiskivanja ka spoljašnosti krvnog suda i širenja lumena koronarne arterije. Nakon prethodno opisane predilatacije balonom, navlačen je novi balon kateter koji na balonu ima finu metalnu mrežicu od nerajnog eliksa-stent. Inflacijom balona, ova mrežica se ugrađuje u zid krvnog suda. Posle implantacije stenta ukoliko je postojala rezidualna stenoza, prema nahođenju operatora, vršena je postdilatacija unutar stenta radi postizanja optimalnog rezultata. U izvesnom broju slučajeva izvođen je direktan stenting bez predilatacije. Radi procene funkcionalnog značaja lezije u nekim slučajevima je, po nahođenju operatora, pre balon dilatacije, račena FFR (merenje frakcione rezerve protoka). Frakciona rezerva protoka je odnos maksimalnog protoka distalno od stenotične lezije, i normalnog maksimalnog protoka u istom krvnom sudu. Nakon standardne pripreme i kalibracije, najpre je ubrizgavan nitroglicerina 200 mcg intrakoronarno radi eliminacije spazma koronarne arterije. Zatim je ubrizgavan adenzin intrakoronarno po standardnom protokolu i merena je FFR. FFR <math>0,80</math> je smatrana značajnom, i izvođena je balon dilatacija. Nakon intervencije, po spuštanju ACT na ispod 150 sekundi, vršena je arterijska košuljica i vršena hemostaza manuelnom kompresijom.

### **Ciljni događaji**

Krvarenje je definisano prema BARC definiciji Akademskog istraživačkog konzorcijuma za krvarenja<sup>28</sup> (Tabela 4). Prema ovoj klasifikaciji, krvarenja su podeljena u zavisnosti od težine, kliničkih okolnosti i intenziteta lezija u 5 grupa. Zbog statističke analize, manje teške epizode krvarenja, definisane kao BARC 1 i 2, su tretirane kao jedna grupa. Teža krvarenja, definisana kao BARC 3 i 5, su tretirana kao druga posebna grupa krvarenja. BARC 4 krvarenja koja su povezana sa operacijom aortokoronarnog bajpasa (CABG), nisu bila prisutna kod naših bolesnika.

Trombotični događaji: 1. Nefatalni infarkt miokarda-bol u grudima ili njegov ekvivalent udružen sa ST promenama, formiranjem novih Q zubaca ili novonastalim blokom leve grane, praćen najmanje dvostrukim povećanjem CK-MB u odnosu na referentnu vrednost ili povećanjem Troponina T od <math>0.5</math>; 2. Kardiogena smrt - svaka smrt osim nasilne smrti smatra se kardiogenom; 3. Nekardiogena smrt - nasilna smrt;

4. Cerebrovaskularni insult-potvr eni novonastali neurološki deficit; 5. Tromboza stenta prema definiciji Academic Research Consortium-a: A. Tromboza stenta - vreme: 1. Akutna - 0-24h od ugradnje stenta; 2. Subakutna - >24h do 30 dana od ugradnje stenta; 3. Kasna- >30dana do jedne godine od ugradnje stenta; 4. Veoma kasna - >od jedne godine od ugradnje stenta; B. Tromboza stenta – definitivna, verovatna i mogu a: 1. Definitivna tromboza stenta – angiografski potvr en tromb unutar stenta ili u okviru 5mm od krajeva stenta uz još barem jedan od kriterijuma: akutni bol u grudima ili simptomi sugestivni na ishemiju unutar 48 sati, nove ishemi ne EKG promene, tipi an rast i pad vrednosti kardiospecifi nih enzima, neokluzivni koronarni tromb, okluzivni tromb, patoanatomski potvr en svež tromb. 2. Verovatna tromboza stenta – svaka neobjašnjiva smrt unutar 30 dana od implantacije stenta; svaki infarkt u regiji irigacije stentovane arterije nastao unutar 30 dana od ugradnje stenta bez angiografske potvrde. 3. Mogu a tromboza stenta – svaka neobjašnjiva smrt od 30-tog dana do kraja pra enja u studiji; 6. Perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda (TVR) – ponovna perkutana koronarna intervencija na istom krvnom sudu na kome je ra ena prethodna intervencija; 7. hiruška revaskularizacija (CABG) – aortokoronarna bajpas operacija na krvnom sudu na kome je prethodno ra ena perkutana intervencija i na drugim koronarnim krvnim sudovima.

Bolesnici su pra eni na pojavu svih krvarenja i tromboti nih doga aja u periodu od najmanje 12 meseci nakon PCI. Pra enje je vršeno putem telefonskog razgovora a pacijenti sa doga ajem su pozivani na dodatnu posetu klinici radi uvida u medicinsku dokumentaciju. Pra enje bolesnika obavljao je glavni i svi drugi istraživa i u studiji. Potvrdu klini kih doga aja vršio je glavni istraživa . Interpretaciju rezultata vršio je glavni istraživa , mentor i konsultant za statistiku.

### **Statisticke analize**

Kontinuirane varijable su izražene kroz prosek i standardnu devijaciju ili medijanu sa 25-tim i 75-tim percentilom. Analiza normalnosti raspodele podataka je vršena putem Kolmogorov-Smirnov testa. Razlike izme u grupa su analizirane pomo u Studentovog t testa za normalnu raspodelu, i Mann-Whitney testa za

neparametrijsku raspodelu. Kategoriske varijable su izražene u vidu učestalosti i procenata u odnosu na celu grupu, a njihovo poređenje je vršeno pomoću Hi kvadrat testa. Podaci za pacijente koji su umrli pre završetka praćenja su cenzurisani u vreme njihove smrti. Sve varijable po kojima su se grupe sa i bez krvarenja statistički značajno razlikovale, su analizirane na prediktore krvarenja putem Koksove univarijantne regresione analize. Multivarijantna koksova regresiona analiza je korišćena za utvrđivanje nezavisnih prediktora ishoda. Dodatno je izračunat „propensity“ skor radi uravnoteženja razlika između grupa sa i bez krvarenja. Sve varijable koje su se razlikovale između grupa sa značajnošću u manjom od 0,1 sa izuzetkom vrednosti testova funkcije trombocita, uključene su u izračunavanje „propensity“ skora putem multiple logističke regresije. Dvosmerna p vrednost, manja od 0,05 je smatrana značajnom za sve analize. Za statističke analize korišćen je programski paket SPSS, verzija 18.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

# **REZULTATI RADA**

## **1. CELA POPULACIJA**

### **1.1 KLINI KE KARAKTERISTIKE**

Studija je obuhvatila ukupno 481 uzastopnih bolesnika le enih na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje putem perkutane koronarne intervencije u periodu Novembar 2008 – Maj 2009, koji su klini ki pra eni prose no  $15.34 \pm 7.19$  meseci. Bilo je ukupno 107/481 (22%) žena i 374/481 (78%) muškaraca, prose ne starosti  $60,23 \pm 9,23$  godina. Osnovne klini ke karakteristike cele populacije bolesnika date su na tabeli 5.

**Tabela 5: Osnovne klini ke karakteristike cele populacije**

<b>KLINI KA KARAKTERISTIKA</b>	<b>n/N (%)</b>
Žene	107/481 (22%)
Muškarci	374/481 (78%)
Prose na starost (godina)	$60,23 \pm 9,23$
Prose an BMI	$28,51 \pm 9,14$
Dijabetes	120/481 (25%)
Hipertenzija	425/481 (88%)
Hiperlipidemija	391/481 (81%)
Pušenje	324/481 (67%)
Nasledni faktor	323/481 (67%)
PPIM	259/481 (54%)
SPIM	95/481 (20%)
Prehodna PCI	40/481 (8%)
Prehodni CABG	41/481 (9%)
Prehodna valvularna OP sa/bez CABG	4/481 (1%)
Periferna bolest	27/481 (6%)
Prehodni CVI	14/481 (3%)
Renalna insuficijencija	33/481 (7%)
Opstruktivna bolest plu a	25/481 (5%)
Atrijalna fibrilacija pre PCI	8/481 (2%)
Viši stepen AV bloka pre PCI	1/481 (0,2%)
Nedijagnosti ki EKG pre PCI	5/481 (1%)
Kriti no stanje (VF, VT, reanimacija) pre	2/481 (0,4%)

Hipertenzija je bila najzastupljeniji faktor rizika sa 425/481 (88%) bolesnika. Prehodno preležani infarkt (PPIM) imalo je 259/481 (54%) bolesnika, dok je

skorašnji infarkt (SPIM), unutar 90 dana imalo 95/481 (20%) pacijenata. Ukupno 40/481 (8%) imalo je prethodnu PCI. Prethodni CVD imalo je 14/481 (3%) bolesnika. Po etna renalna insuficijencija bila je prisutna kod 33/481 (7%) bolesnika, a hroni na opstruktivna bolest plu a kod 25/481 (5%) pacijenata. Atrijalna fibrilacija pre PCI registrovana je kod 8/481 (2%), AV blok višeg stepena [Mobitz II (2:1) i AV blok III stepena] kod 1/481 (0,2%) bolesnika, a nedijagnostički EKG (blok leve grane ili ritam pejsmejkera) kod 5/481 (1%) bolesnika. Kritično stanje (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, reanimacija) prethodilo je PCI kod 2/481 (0,4%) bolesnika.

Dijabetes je bio prisutan kod 120/481 (25%), 33/481 (7%) pacijenata je primalo insulin, dok je na peroralnim hipoglikemicima bilo 87/481 (18%) bolesnika. (Tabela 6) Na tabeli 7 prikazana je podjela naših bolesnika na osnovu kliničke prezentacije pre PCI. Kao što se vidi iz tabele, većinu naših bolesnika čine stabilni bolesnici: 360/481 (75%), dok asimptomatski bolesnici čine 121/481 (25%) svih bolesnika primljenih za PCI na Institutu Dedinje.

**Tabela 6: Dijabetes – vrsta terapije, cela populacija**

<b>KLINIČKA KARAKTERISTIKA</b>	<b>n/N (%)</b>
Dijabetičar na insulinu	33/481 (7%)
Dijabetičar na peroralnim hipoglik.	87/481 (18%)
Nedijabetičar	362/481 (75%)

**Tabela 7: Klinička prezentacija, cela populacija**

<b>KLINIČKA PREZENTACIJA</b>	<b>n/N (%)</b>
Asimptomatska ishemija	121/481 (25%)
Stabilna angina	360/481 (75%)

**Tabela 8: Vrsta PCI, cela populacija**

<b>Vrsta PCI</b>	<b>n/N (%)</b>
Elektivna	423/481 (88%)
Hitna (u istoj hospitalizaciji)	47/481 (10%)
Urgentna (unutar 12 sati od prijema)	9/481 (2%)

Distribucija PCI u zavisnosti od stepena hitnosti (visokorizi ne anatomije, prethodno medikamentozno stabilizovani nestabilni bolesnici su tretirani hitno ili

urgentno) prikazana je na Tabeli 8. Većinu naših PCI i neelektivne intervencije: 423/481 (88%). Hitne intervencije u našoj ustanovi su definisane kao one koje se izvode u istoj hospitalizaciji sa koronarografijom (dok neelektivne koronarografije i PCI dobijaju u dve odvojene hospitalizacije). One i ne 10% od ukupnog broja intervencija: 47/481 (10%). Urgentne PCI su definisane kao one koje se izvode unutar najviše 12 sati od prijema u našu ustanovu i one i ne samo 2% od ukupnog broja intervencija: 9/481 (2%).

## 1.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE CELE POPULACIJE

Osnovne angiografske karakteristike cele populacije date su na tabeli 9. Kao što se vidi, preovladavao je femoralni pristup kod naših PCI i on je korišćen u 97% svih intervencija dok je radijalni pristup korišćen u 3% intervencija. Prosečan broj dilatiranih krvnih sudova iznosio je  $1,37 \pm 0,58$ , a prosečan broj dilatiranih lezija  $1,57 \pm 0,74$ . Kod ukupno 481 pacijenata dilatirano je ukupno 754 koronarnih lezija. Njihova podela u zavisnosti od lokalizacije, po segmentnima, definisanim po kriterijumima istraživača BARI studije<sup>45</sup>, prikazana je na tabeli 9. Kao što se vidi, najzastupljenija lokalizacija bila je proksimalna LAD: 151/754 (20%). Na drugom mestu po zastupljenosti je medijalna LAD: 107/754 (14,2%). Slede po zastupljenosti proksimalna RCA 90/754 (12%), medijalna RCA 85/754 (11,2%) i proksimalna RCX 80/754 (10,6%). Glavno stablo leve koronarne arterije zastupljeno je sa 1,7% svih lezija: 13/754 (1,7%). Lezije graftova i ne 3% svih lezija: 15/481 (3%). Što se tiče distribucije po tipu lezije, najzastupljenija je grupa sa kompleksnim B2 lezijama, 317/754 (42%), drugo mesto po zastupljenosti i ne tip B1, ekscentrične lezije, 211/754 (28%), treće tip A lezije, 128/754 (17%), a četvrto hronične totalne okluzije i druge tip C lezije sa relativno visokim udelom obzirom da se radi o najkompleksnijem tipu lezija: 98/754 (13%). Kompleksne B2 i C lezije zajedno i ne 55% svih lezija. O angiografskoj težini svedoči i zastupljenost pojedinih kompleksnih morfologija lezija. Tako su duge lezije zastupljene kod 24% svih PCI, lezije na malim krvnim sudovima sa 20% svih PCI. PCI lezija na angulaciji i tortuozitetu zastupljene su sa 5%, ekscentrične lezije prisutne su kod 14% svih PCI, kalcifikovane lezije kod 9% svih PCI, ostijalne lezije su zastupljene kod 6% svih PCI, PCI bifurkacionih lezija i ne 23% svih PCI, CTO i ne 13% svih PCI, a PCI graftova 3%. Stent je ugrađen kod

**Tabela 9: Osnovne angiografske karakteristike cele populacije**

<b>ANGIOGRAFSKA KARAKTERSTIKA</b>	<b>n/N (%)</b>
Pristup Femoralni	467/481 (97%)
Radijalni	14/481(3%)
Prose an broj dilatiranih krvnih sudova	1,37 ± 0,58
Prose an broj dilatiranih lezija	1,57 ± 0,74
Lokalizacija lezija: RCA prox	90/754 (12%)
RCA med	85/754 (11,2%)
RCA dist	38/754 (5%)
RCA-PD	13/754 (1,7%)
LM	13/754 (1,7%)
LAD prox	151/754 (20%)
LAD med	107/754 (14,2%)
LAD dist	13/754 (1,7%)
DG 1	15/754 (2%)
DG 2	3/754 (0,4%)
RCX prox	80/754 (10,6%)
OM	66/754 (8,8%)
RCX med	63/754 (8,4%)
RCX-PD	17/754 (2,3%)
Tip lezije: A	128/754 (17%)
B1	211/754 (28%)
B2	317/754 (42%)
C	98/754 (13%)
PCI na dugim lezijama (>20mm)	114/481 (24%)
PCI na malim krvnim sudovima	94/481 (20%)
PCI na lezijama na angulaciji i tort.	23/481 (5%)
PCI na ekscentri nim lezijama	66/481 (14%)
PCI na kalcifikovanim lezijama	43/481 (9%)
PCI na ostijalnim lezijama	31/481 (6%)
PCI na bifurkacijama	110/481 (23%)
PCI na CTO lezijama	64/481 (13%)
PCI na graftovima	15/481 (3%)
Prose an procenat stenoze	85,25 ± 11,5
Prose an procenat rezidualne stenoze	1,4 ± 8,01
Prose na vrednost Sintaks skora	9,9 ± 6,32
PCI sa stentom	477/481 (99%)
Prose an broj stentova po pacijentu	1,72 ± 0,88
Vrsta stenta DES	211/481 (44%)
BMS	252/481 (53%)
DES+BMS	12/481 (3%)
PCI sa 2 ili >spojenih stentova	70/481 (15%)
Prose na dužina spojenih stentova (mm)	44,12 ± 12,87
PCI sa predilatacijom	360/481 (75%)
PCI sa postdilatacijom	91/481 (19%)
Prose na ejekciona frakcija (EF)	47,7 ± 12,2%
signifikantan porast CK nakon PCI	7/481 (1,5%)



477/481 (99%) bolesnika, kod samo 4 bolesnika ura ena je POBA. Prose an broj ugra enih stentova po pacijentu iznosi  $1,72 \pm 0,88$ . Ugra eno je ukupno 832 stenta. Stentovi obloženi lekom (DES) ine 382/832 (46%) svih ugra enih stentova, obi ni metalni stentovi (BMS), ine 433/832 (52%), a kombinacija DES i BMS u istoj proceduri ini 17/832 (2%) svih stentova. Predilatacija je izvedena kod 75% svih PCI, postdilatacija kod 19% svih PCI. Prose na ejectiona frakcija iznosila je  $47,7 \pm 12,2\%$ . Signifikantan porast CK-MB više od trostruke vrednosti u odnosu na normu, registrovan je kod 7/481 (1,5%) bolesnika.

**Tabela 10: Ukupan broj stentova implantiranih u istoj proceduri**

Broj stentova	N	%
0	2	0,4
1	237	50
2	149	31
3	67	14
4	17	4
5	1	0,3
6	1	0,3
	481	100%

Na Tabeli 10 prikazana je struktura PCI u zavisnosti od broja stentova implantiranih u istoj proceduri. Naj eš e je implantiran jedan stent 237/481 (50%), zatim 2 stenta 149/481 (31%), pa 3 stenta 67/481 (14%), najre e je u istoj proceduri implantirano 5 i maksimalno 6 stentova (po jedan bolesnik), kod 4 bolesnika nije ugra en stent i izvedena je samo POBA.

### **1.3 KRVARENJA I TROMBOTI NI NEŽELJENI SR ANI DOGA AJI U TOKU PERIODA PRA ENJA**

#### **1.3.1 KRVARENJA U TOKU ITAVOG PERIODA PRA ENJA**

Svi bolesnici pra eni su na pojavu krvarenja, definisanih po BARC definiciji. Prose na dužina pra enja za krvarenja iznosila je  $460,2 \pm 215,6$  dana, odnosno  $15,34 \pm 7,19$  meseci. Ukupno je registrovano 90/481 (19%) krvarenja u toku itavog perioda

prajenja. Od toga, 63/481 (13%) BARC tip 1 krvarenja koja ne zahtevaju nikakvu intervenciju, 22/481 (5%) BARC tip 2 krvarenja koja zahtevaju medicinsko praenje i mogu voditi ka hospitalizaciji i intervenciji, i 5/481 (1%) BARC 3 (krvarenja koja zahtevaju medicinsku intervenciju: transfuziju (TS), hiruršku intervenciju i, fatalna krvarenja). Na Tabeli 11 detaljno su prikazane vrste i uestalosti krvarenja kod naših pacijenata nakon PCI. Lakša, BARC 2 krvarenja su se javila kod 18% od ukupnog broja bolesnika u studiji, a teža BARC 3 krvarenja kod samo 1% svih bolesnika.

### **1.3.2 KRVARENJA U TOKU PRVIH 30 DANA NAKON PCI**

U toku prvih 30 dana, registrovan je ukuno 20/481 (4%) slučaj krvarenja. Krvarenja iz mesta punkcije inila su ukupno 8/481 (1,7%) svih bolesnika sa PCI. Krvarenja van mesta punkcije inila su ukupno 12/481 (2,5%) svih bolesnika sa PCI.

Od svih krvarenja, ona iz mesta punkcije inila su ukupno 8/20 (40%), dok su ona van mesta punkcije inila 12/20 (60%) svih krvarenja. Kada je u pitanju težina krvarenja, registrovano je jedno BARC 3 krvarenje i 19 BARC 2 krvarenja (9 BARC 2 krvarenja i 10 BARC 1 krvarenja). Kada se analizira vrsta krvarenja, bilo je 8 ingvinalnih hematoma od 10 cm i više, koji nisu zahtevali TS niti hiruršku evakuaciju, (BARC 2 ) t.j. radi se o krvarenjima iz mesta punkcije. Pored ovih, registrovano je još 12 slučajeva krvarenja van mesta punkcije i to: jedna melena koja je zahtevala TS i sanirana je konzervativno (BARC 3), i 11 slučajeva blagih (BARC 2) krvarenja [jedna epistaksa (BARC 2) i 10 slučajeva petehija i hematoma kože (BARC 1)]. (Tabela 12)

**Tabela 11: Vrste i uestalosti krvarenja nakon PCI po BARC definiciji u toku itavog perioda praenja**

Mesto krvarenja	n/N (%)
<b>BARC tip 3 [N=5/90 (6%)]</b>	
Intrakranijalno i fatalno	1/90 (1,11%)
Melena koja zahteva transfuziju	1/90 (1,11%)
Rektoragija (1 polip kolona, 1 hemoroidi anusa, 1 ulcerozni kolitis koji su zahtevali TS i/ili vodili hirurškom leenju)	3/90 (3,33%)
<b>BARC tip = 2 [N=22/90 (24%)]</b>	
Melena	4/90 (4,44%)
Ingvinalni haematom 10cm	8/90 (8,9%)
Rektoragija	7/90 (7,78%)
Hematurija	1/90 (1,11%)
Hemoragi ni sputum	1/90 (1,11%)
Epistaksa	1/90 (1,11%)
<b>BARC tip = 1 [N=63/90 (70%)]</b>	
Gingivalna	6/90 (6,67%)
Petehije, kutani hematomi	57/90 (63,33%)

**Tabela 12: Krvarenja u toku prvih 30 dana nakon PCI**

Vrsta krvarenja	n/N (%)
<b>Iz mesta punkcije 8/481 (1,7%)</b>	
Ingvinalni hematom 10cm	8/20 (40%)
<b>Van mesta punkcije 12/481 (2,5%)</b>	
Melena	1/20 (5%)
Epistaksa	1/20 (5%)
Petehije i hematomi kože	10/20 (50%)

### 1.3.3 TROMBOTI NI NEŽELJENI SR ANI DOGA AJI (MACE) U TOKU ITAVOG PERIODA PRA ENJA

**Tabela 13: Vrste i uestalosti MACE u toku perioda pra enja**

VRSTA DOGA AJA	N/%
TROMBOZA STENTA	2/481 (0,4%)
NEFATALNI INFARKT MIOKARDA	0/0 (0%)
KARDIOGENA SMRT	4/481 (0,8%)
NEKARDIOGENA SMRT	1/481 (0,2%)
PERKUTANA TVR	7/481 (1,5%)
CABG	1/481 (0,2%)
CVI	4/481 (0,8%)
KARDIOLOŠKA REHOSPITALIZACIJA	23/481 (4,8%)
KOMBINOVANI MACE	36/481 (7,5%)
KOMBINOVANI MACE BEZ K. REHOSP.	13/481 (2,7%)

Registrovano je ukupno 36/481 (7,5%) MACE u toku perioda pra enja. Kada je bolesnik imao više doga aja, ra unat je prvi doga aj. Bile su dve tromboze stenta. Od toga, po ARC definiciji, jedna definitivna, jedna mogu a. Kada je re o vremenu nastanka, jedna kasna i jedna veoma kasna tromboza stenta. Nije registrovan niti jedan nefatalni infarkt miokarda. Registrovano je 4 slu aja kardiogene smrti i jedan slu aj nekardiogene smrti u toku perioda pra enja. Perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda (TVR) je izvedena kod 7/481 (1,5%) bolesnika. Hirurškoj revaskularizaciji u toku perioda pra enja podvrgnut je 1/481 (0,2%) bolesnik. Rehospitalizaciju zbog sr anog uzroka imalo je 23/481 (4,8%) pacijenata. Cerebrovaskularni insult u toku perioda pra enja imalo je 4/481 (0,8%) bolesnika. Kombinovani MACE (tromboza stenta, kardiogena smrt, nekardiogena smrt, perkutana TVR, CABG, rehospitalizacija zbog sr anih uzroka, CVI) u toku perioda pra enja registrovan je kod ukupno 36/481 (7,5%) pacijenata. Ako se ne uzme u obzir rehospitalizacija zbog sr anih uzroka, ve samo „tvrđi“ doga aji, onda je registrovano ukupno 13/481 (2,7%) takvih bolesnika. (Tabela 13)

## **2. PORE ENJE GRUPA SA I BEZ KRVARENJA**

### **2.1 SVA KRVARENJA**

#### **2.1.1 KLINI KE KARAKTERISTIKE**

Grupe sa i bez krvarenja razlikovale su se u pogledu više kliničkih karakteristika. Prva visoko statistički značajna razlika manifestovala se u pogledu distribucije po polu. Naime, ženski pol bio je daleko više zastupljen u grupi sa krvarenjima: 75/391 (19%) u grupi bez krvarenja, prema 32/90 (36%) u grupi sa krvarenjima,  $p=0,001$ . Bolesnici sa krvarenjem bili su prosečno stariji u poređenju sa grupom bez krvarenja, ali razlika nije dostizala statističku značajnost,  $59,77 \pm 8,87$  prema  $60,3 \pm 9,37$ . Prosečna telesna težina bila je niža u grupi sa krvarenjem:  $84,45 \pm 14,12$  u grupi bez, prema  $80,78 \pm 12,94$  u grupi sa krvarenjima,  $p=0,03$ . Prosečan BMI se nije statistički značajno razlikovao između u poređenju grupa:  $28,72 \pm 9,99$  u grupi bez, prema  $27,5 \pm 3,23$  krvarenja. (Tabela 14)

Nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji dijabetesa u grupama sa i bez krvarenja: 97/391 (25%) u grupi bez, prema 23/90 (26%) u grupi sa krvarenjem,  $p=NS$ . Nije bilo razlike između u poređenju grupa niti u pogledu vrste terapije kojom je lečen dijabet (Tabela 15). Grupe sa i bez krvarenja nisu se razlikovale po prevalenciji dijabetesa lečenog insulinom: 26/391 (7%) prema 7/90 (8%),  $p=NS$ . U estalost peroralno lečenog dijabetesa takođe se nije statistički značajno razlikovala između u grupama: 71/391 (18%) prema 16/90 (18%),  $p=NS$ . Bolesnici sa krvarenjem su imali više u prevalenciji hipertenzije kao faktora rizika ali ova razlika ne dostiže statističku značajnost: 341/390 (87%) u grupi bez, prema 84/90 (93%) u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . U estalost hiperlipidemije se nije statistički značajno razlikovala između u grupama: 321/391 (82%) prema 70/90 (78%),  $p=NS$ . U estalost pušača takođe se nije statistički značajno razlikovala između u poređenju grupa: 261/391 (67%) prema 62/90 (69%),  $p=NS$ .

**Tabela 14: Osnovne kliničke karakteristike grupa sa i bez SVIH krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
<b>Žene</b>	<b>75/391 (19%)</b>	<b>32/90 (36%)</b>	<b>0,001</b>
Prose na starost (god.)	59.77 ± 8.87	60.3 ± 9.37	NS
<b>Prose na telesna težina</b>	<b>84,45 ± 14,12</b>	<b>80,78 ± 12,94</b>	<b>0,03</b>
Prose an BMI	28,72 ± 9,99	27,5 ± 3,23	NS
Dijabetičari	97/391 (25%)	23/90 (26%)	NS
Hipertenzija	341/390 (87%)	84/90 (93%)	NS
Hiperlipidemija	321/391 (82%)	70/90 (78%)	NS
Pušenje	261/391 (67%)	62/90 (69%)	NS
Nasledni faktor	258/391 (66%)	64/90 (71%)	NS
Broj faktora rizika	3,27 ± 1,03	3,37 ± 1,01	NS
<b>PPIM</b>	<b>221/391 (57%)</b>	<b>37/90 (41%)</b>	<b>0,008</b>
SPIM	77/386 (20%)	17/90 (19%)	NS
Prethodna PCI	31/389 (8%)	9/90 (10%)	NS
Prethodni CABG	36/388 (9%)	5/90 (6%)	NS
Prethodna valvularna OP sa/bez CABG	2/391 (0,5%)	2/90 (2,2%)	NS
Periferna bolest	21/391 (5%)	5/90 (5%)	NS
Prethodni CVI	9/391 (2%)	5/90 (6%)	NS
Renalna insuficijencija	26/391 (7%)	7/90 (8%)	NS
Opstruktivna bolest	20/387 (5%)	5/89 (6%)	NS
Atrijalna fibrilacija pre	6/387 (2%)	2/89 (2%)	NS
Viši stepen AV bloka pre	1/388 (0,3%)	0/89 (0%)	NS
Nedijagnostički EKG pre	4/390 (1%)	1/89 (1%)	NS
Kritično stanje (VF, VT, reanimacija) pre	2/387 (0,5%)	0/90 (0%)	NS

**Tabela 15: Dijabetes-vrsta terapije, sva krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
DM na insulinu	26/391 (7%)	7/90 (8%)	NS
DM na per os hipoglik.	71/391 (18%)	16/90 (18%)	NS
Nedijabetičari	294/391 (75%)	67/90 (74%)	NS

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u pogledu ispoljenosti naslednog faktora: 258/391 (66%) prema 64/90 (71%), p=NS. Prosečan broj faktora rizika se takođe nije razlikovao između grupa: 3,27 ± 1,03 prema 3,37 ± 1,01, p=NS. Uestalost prethodno preležanog infarkta miokarda je bila manja u grupi sa krvarenjima u poređenju sa grupom bez krvarenja: 221/391 (57%) u grupi bez, prema

37/90 (41%) u grupi sa krvarenjima, 0.008. Nije bilo značajne razlike u pogledu zastupljenosti skorašnjeg infarkta miokarda: 77/386 (20%) prema 17/90 (19%), p=NS. Zastupljenost prethodne PCI se nije razlikovala između u grupe sa i bez krvarenja: 31/389 (8%) prema 9/90 (10%), p=NS. Nije bilo razlike niti u pogledu zastupljenosti bolesnika sa prethodnim CABG: 36/388 (9%) prema 5/90 (6%), p=NS. Nije bilo razlike niti u pogledu prethodne kardiohirurške valvularne ili kombinovane operacije (aortokoronarni bajpas i valvula): 2/391 (0,5%) prema 2/90 (2,2%), p=NS. Uestalost bolesnika sa perifernom bolešću u se nije statistički značajno razlikovala između u pore njih grupa: 21/391 (5%) prema 5/90 (5%), p=NS. Uestalost bolesnika sa prethodnim CVI je veća u grupi sa krvarenjima: 9/391 (2%) u grupi bez, prema 5/90 (6%), u grupi sa krvarenjima, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost p=NS. Nije bilo značajnih razlika između u pore njih grupa u pogledu zastupljenosti renalne insuficijencije: 26/391 (7%) prema 7/90 (8%), p=NS; niti u pogledu zastupljenosti hronične opstruktivne bolesti pluća: 20/387 (5%) prema 5/89 (6%), p=NS. Nije bilo razlike u pogledu uestalosti atrijalne fibrilacije pre PCI između u pore njih grupa: 6/387 (2%) u grupi bez, prema 2/89 (2%) u grupi sa krvarenjima, p=NS. Zastupljenost AV bloka višeg stepena se nije razlikovala između u pore njih grupa: 1/388 (0,3%) prema 0/89 (0%), p=NS. Uestalost nedijagnostičkog EKG-a pre PCI se takođe nije razlikovala između u pore njih grupa: 4/390 (1%) prema 1/89 (1%), p=NS. Zastupljenost bolesnika sa kritičnim stanjem neposredno pre PCI (VF, VT, reanimacija) se takođe nije statistički značajno razlikovala između u pore njih grupa: 2/387 (0,5%) prema 0/90 (0%), p=NS.

Razlike u kliničkoj prezentaciji grupa bolesnika sa i bez krvarenja prikazane su na Tabeli 16. Postojale su dve kliničke prezentacije: asimptomatska ishemijska i stabilna angina. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu uestalosti kliničkih prezentacija između u pore njih grupa sa i bez krvarenja.

**Tabela 16: Klinička prezentacija grupa sa i bez SVIH krvarenja**

<b>KLINIČKA PREZENTACIJA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
Asimptomatska ishemijska	79/366 (22%)	22/89 (25%)	NS
Stabilna angina	287/366 (78%)	67/89 (75%)	NS

**Tabela 17: Vrednosti testova funkcije trombocita pre i posle PCI, sva krvarenja**

VRSTA TESTA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
ASPI PRE	207,9 ± 123,1	196,8 ± 101,4	NS
<b>ADP PRE</b>	<b>45,67 ± 18,97</b>	<b>41,07 ± 19,24</b>	<b>0,02</b>
ASPI POSLE	259,6 ± 162,3	250,3 ± 160,4	NS
<b>ADP POSLE</b>	<b>50,99 ± 19,01</b>	<b>45,30 ± 18,63</b>	<b>0,005</b>

Na Tabeli 17 prikazane su vrednosti testova funkcije trombocita u zavisnosti od terapije aspirinom (ASPI), i terapije klopidogrelom (ADP) neposredno pre PCI (pre), i 24 sata nakon PCI (posle), u grupi sa i bez krvarenja. Vrednosti testa ASPI PRE se ne razlikuju statisti ki u grupi sa i bez krvarenja: 207,9 ± 123,1 AUC/min u grupi bez, prema 196,8 ± 101,4 AUC/min u grupi sa krvarenjem, p=NS. Vrednosti testa ADP PRE su statisti ki zna ajno niže u grupi sa krvarenjem u pore enju sa grupom bez krvarenja: 45,67 ± 18,97 U u grupi bez, prema 41,07 ± 19,24 U u grupi sa krvarenjima, p=0,02. Vrednosti testa ASPI POSLE se ne razlikuju statisti ki zna ajno izme u pore enih grupa: 259,6 ± 162,3 AUC/min u grupi bez, prema 250,3 ± 160,4 AUC/min u grupi sa krvarenjima, p=NS. Vrednosti testa ADP POSLE niže su u grupi sa krvarenjem u pore enju sa grupom bez krvarenja, i ova razlika je visoko statisti ki zna ajna: 50,99 ± 19,01 U u grupi bez, prema 45,30 ± 18,63 U u grupi sa krvarenjima, p=0,005!

Na tabeli 18 prikazana je komplikjansa uzimanja aspirina i tienopiridina (DAT) naših bolesnika u toku prvih 12 meseci od PCI. Iz nje se vidi da je nakon jedne godine od PCI, 98% bolesnika redovno uzimalo aspirin, a 99,6% bolesnika je u tom periodu redovno uzimalo tienopiridin (klopidogrel, bilo originalni, bilo generi ki preparat, ili tiklopidin). Aspirin je u toku prvih 12 meseci od PCI redovno uzimalo 470/481 (98%) bolesnika dok samo 11/481 (2%) pacijenata nije uzimalo ovaj lek. Kada su tienopiridini u pitanju, najve i broj bolesnika uzimao je originalni preparat klopidogrela – Plaviks (Plavix, Sanofi), 433/479 (90%); manji deo bolesnika uzimao je tiklopidin (Ticlofix, Hemofarm) 33/479 (7%); dok je najmanji broj naših pacijenata uzimao genreri ki klopidogrel Zilt, (Zyllt, Krka): 13/479 (3%).



**Tabela 18: Komplijansa uzimanja dvojne antiagregacione th u toku 12 meseci**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>REDOVNO UZIMA nakon 12 mes.</b>	<b>Ne uzima nakon 12 mes.</b>	<b>% koji redovno uzima</b>
ASPIRIN	470/481 (98%)	11/481 (2%)	<b>98</b>
KLOPIDOGREL (PLAVIX)	433/479 (90%)	2/481 (0,4%)	<b>99,6</b>
TIKLOPIDIN	33/479 (7%)		
KLOPIDOGREL (ZYLLT)	13/479 (3%)		

Obzirom na ovakvu komplijansu, nije za u uju e što ona nije imala uticaj na pojavu krvarenja u toku perioda pra enja. Zastupljenost bolesnika koji su redovno uzimali aspirin nije se statisti ki zna ajno razlikovala izme u grupa sa i bez krvarenja: 382/390 (98%) u grupi bez, prema 87/90 (97%) u grupi sa krvarenjima, p=NS. Tako e, malobrojni bolesnici koji nisu uzimali aspirin svih 12 meseci od PCI se tako e nisu statisti ki zna ajno razlikovali po zastupljenosti u grupi sa i bez krvarenja: 8/390 (2%) u grupi bez, prema 3/90 (3%) u grupi sa krvarenjima, p=NS. Obzirom da su gotovo svi bolesnici redovno uzimali tienopridin (99.6%), redovnost uzimanja – komplijansa nije imala uticaj na pojavu krvarenja pa je tako Plaviks uzimalo 351/391 (90%) bolesnika u grupi bez krvarenja, prema 82/90 (91%) u grupi sa krvarenjima, p=NS. Isto važi i za tiklopidin: 38/389 (10%) u grupi bez, prema 6/90 (7%) u grupi sa krvarenjima, p=NS; i za zilt: 10/380 (3%) u grupi bez, prema 3/87 (3%) u grupi sa krvarenjima, p=NS.

Tabela 19 prikazuje prikazuje uzimanje pridružene terapije koja može imati uticaj na pojavu krvarenja. Tako je nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) u toku perioda pra enja, redovno ili esto (2 ili više puta nedeljno) uzimalo 7/391 (2%) pacijenata u grupi bez krvarenja, prema 3/90 (3%) bolesnika u grupi sa krvarenjem,

**Tabela 19: Pirduržena terapija nakon godinu dana od PCI, sva krvarenja**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
NSAIL	7/391 (2%)	3/90 (3%)	NS
PPI	36/391 (9%)	8/90 (9%)	NS

razlika nije statistički značajna,  $p=NS$ . Inhibitore protonске pumpe (PPI) stalno je uzimalo 36/391 (9%) bolesnika u grupi bez, prema 8/90 (9%) bolesnika u grupi sa krvarenjima,  $P=NS$ .

### 2.1.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Najvažnije razlike u angiografskim karakteristikama između grupa sa i bez krvarenja prikazane su na Tabeli 20. Nema statistički značajne razlike niti po jednoj angiografskoj varijabli između grupa. Femoralni pristup bio je zastupljen sa 96% u grupi bez, prema 99% u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Prosečan broj obolelih krvnih sudova iznosio je  $1,66 \pm 0,73$  u grupi bez, prema  $1,61 \pm 0,69$ ,  $p=NS$ . Prosečan broj dilatiranih krvnih sudova iznosio je  $1,38 \pm 0,58$  u grupi bez, prema  $1,35 \pm 0,55$  u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Prosečan broj dilatiranih lezija iznosio je  $1,58 \pm 0,74$  u grupi bez prema  $1,53 \pm 0,71$  u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Visokorizna lokalizacija LM/proksimalna LAD bila je zastupljena sa 25% u grupi bez, prema 30% u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Kompleksne B2/C lezije bile su prisutne kod 53% PCI u grupi bez krvarenja, u poređenju sa 48% u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu kompleksnih podtipova lezija: dugih lezija, malih krvnih sudova, lezijama na angulaciji i tortuozitetu, ekscentričnim lezijama, kalcifikovanim, ostijalnim lezijama, bifurkacijama, hroničnim totalnim okluzijama i PCI na graftovima. Prosečan procenat stenozе iznosio je  $85,56 \pm 11,23\%$  u grupi bez, prema  $83,74 \pm 12,7\%$  u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Prosečna vrednost Sintaks skora za grupu bez krvarenja iznosila je  $9,87 \pm 5,96$ , prema  $10,08 \pm 7,52$  za grupu sa krvarenjima,  $p=NS$ .

Stent je bio ugrađen kod 99% PCI u grupi bez krvarenja i 100% PCI u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Prosečan broj stentova po pacijentu iznosio je  $1,75 \pm 0,91$  u grupi bez, prema  $1,59 \pm 0,71$  u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . DES stentovi su bili podjednako zastupljeni u grupi bez i sa krvarenjima: po 53% u obe poređene grupe. BMS stentovi su bili zastupljeni sa 45% u grupi bez, prema 46% u grupi sa krvarenjima, a kombinacija DES i BMS bila je zastupljena kod 2% u grupi bez krvarenja i 1% u grupi sa krvarenjima, sve  $p=NS$ . Predilatacija je rađena kod 74% PCI u grupi bez krvarenja, prema 66% u grupi sa krvarenjima,  $p=NS$ . Postdilatacija je rađena kod 16% bolesnika u obe poređene grupe,  $p=NS$ . Prosečna e젝ciona frakcija

**Tabela 20: Osnovne angiografske karakteristike grupa sa i bez SVIH krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
Femoralni pristup	375/391 (96%)	89/90 (99%)	NS
Prose an broj obolelih krvnih sudova	1,66 ± 0,73	1,61 ± 0,69	NS
Prose an broj dilatiranih krvnih sudova	1,38 ± 0,58	1,35 ± 0,55	NS
Prose an broj dilatiranih lezija	1,58 ± 0,74	1,53 ± 0,71	NS
Lokalizacija LADP+LM vs. druge	97/388 (25%)	27/90 (30%)	NS
Tip B2/C vs druge	205/388 (53%)	43/90 (48%)	NS
PCI na dugim lezijama (>20mm)	88/385 (23%)	26/89 (29%)	NS
PCI na malim krvnim sudovima	75/385 (20%)	18/89 (20%)	NS
PCI na lezijama na angulaciji i tort.	23/385 (6%)	3/86 (4%)	NS
PCI na ekscentri nim lezijama	48/383 (13%)	17/89 (19%)	NS
PCI na kalcifikovanim lezijama	33/385 (9%)	10/89 (11%)	NS
PCI na ostijalnim lezijama	23/383 (6%)	7/89 (8%)	NS
PCI na bifurkacijama	93/382 (24%)	17/87 (20%)	NS
PCI na CTO lezijama	55/381 (14%)	9/88 (10%)	NS
PCI na graftovima	14/388 (4%)	1/90 (1%)	NS
Višesudovna PCI	127/389 (33%)	28/89 (32%)	NS
Prose an procenat stenoze	85,56 ± 11,23	83,74 ± 12,7	NS
Prose na vrednost Sintaks skora	9,87 ± 5,96	10,08 ± 7,52	NS
PCI sa stentom	386/389 (99%)	90/90 (100%)	NS
Prose an broj stentova po pacijentu	1,75 ± 0,91	1,59 ± 0,71	NS
Vrsta stenta DES	206/387 (53%)	46/87 (53%)	NS
BMS	170/387 (44%)	40/87 (46%)	
DES+BMS	11/387 (3%)	1/87 (1%)	
PCI sa predilatacijom	290/391 (74%)	59/90 (66%)	NS
PCI sa postdilatacijom	63/391 (16%)	14/90 (16%)	NS
Prose na ejectiona frakcija (EF)	46,97 ± 12,28	49,12 ± 11,83	NS
signifikantan porast CK nakon PCI	7/384 (2%)	0/89 (0%)	NS

iznosila je  $46,97 \pm 12,28\%$  za grupu bez krvarenja, prema  $49,12 \pm 11,83\%$  za grupu sa krvarenjima,  $p=NS$ . Zna ajan porast kreatin kinaze nakon PCI, registrovan je kod 7/384 (2%) pacijenata grupe bez krvarenja, prema 0/89 (0%) pacijenata grupe sa krvarenjima,  $p=NS$ .

## 2.2 BARC 2 KRVARENJA

### 2.2.1 KLINI KE KARAKTERISTIKE

Kada se analiziraju BARC 2 krvarenja koja ili uopšte ne zahtevaju medicinsku intervenciju (BARC1), ili zahtevaju minimalnu pažnju koja može voditi ka hospitalizaciji (BARC2), uočavaju se slične razlike između grupa kao i za sva krvarenja. (Tabela 21) Žene su bile značajno više zastupljene u grupi sa BARC 2 krvarenjima u poređenju sa grupom bez krvarenja: 75/391 (19%) u grupi bez, prema 30/85 (35%) u grupi sa krvarenjima,  $p=0,001$ . Prosečna telesna težina bolesnika bila je niža u grupi sa krvarenjem i ova razlika je statistički značajna:  $84,45 \pm 14,12$  kg u grupi bez, prema  $80,68 \pm 12,95$  kg u grupi sa krvarenjima,  $p=0,03$ . U grupi sa krvarenjem postojala je veća zastupljenost hipertenzije, ali razlika ne dostiže statističku značajnost: 341/390 (87%) bolesnika u grupi bez, prema 79/85 (93%) bolesnika u grupi sa krvarenjem,  $p=NS$ .

Prethodno preležani infarkt miokarda (PPIM) je bio ređi u grupi sa krvarenjem i ova razlika je bila statistički značajna: 221/391 (57%) bolesnika u grupi bez, prema 36/85 (42%) bolesnika u grupi sa krvarenjima,  $p=0,02$ . Nije bilo statistički značajnih razlika u pogledu ostalih kliničkih karakteristika u grupi sa i bez BARC 2 krvarenja.

Kako se vidi iz tabele 22, najzastupljeniju kliničku prezentaciju činila je stabilna angina. Na drugom mestu je asimptomatska ishemija. Nije bilo statistički značajnih razlika u pogledu zastupljenosti pojedinačnih oblika kliničke prezentacije između grupa sa i bez BARC 2 krvarenja.

Prosečne vrednosti testova ASPI i ADP PRE i POSLE PCI u grupi sa i bez blagih krvarenja date su na Tabeli 23. Prosečne vrednosti testa ASPI PRE i ASPI POSLE se statistički značajno ne razlikuju između grupa. Prosečne vrednosti testa ADP PRE su niže u grupi sa BARC 2 krvarenjima i razlika je statistički značajna:  $45,67 \pm 18,97$  U, u grupi bez, prema  $41,82 \pm 19,38$  U, u grupi sa krvarenjima,  $p=0,05$ . Prosečne vrednosti testa ADP POSLE su visoko statistički

zna ajno niže u grupi sa blagim krvarenjima:  $50,99 \pm 19,01$  U, u grupi bez, prema  $45,75 \pm 18,96$  U, u grupi sa blagim krvarenjima,  $p=0,01!$

**Tabela 21: Kliničke karakteristike grupa sa i bez BARC 2 krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
<b>Žene</b>	<b>75/391 (19%)</b>	<b>30/85 (35%)</b>	<b>0,001</b>
Prose na starost (god.)	$59,77 \pm 8,87$	$59,56 \pm 8,85$	NS
<b>Prose na težina</b>	<b><math>84,45 \pm 14,12</math></b>	<b><math>80,68 \pm 12,95</math></b>	<b>0,03</b>
Prose an BMI	$28,72 \pm 9,99$	$27,57 \pm 3,28$	NS
Dijabeti ari	97/391 (25%)	21/85 (25%)	NS
DM na insulinu	26/391 (7%)	6/85 (7%)	NS
DM na per os hipoglik.	71/391 (18%)	15/85 (18%)	NS
Nedijabeti ar	294/391 (75%)	64/85 (75%)	NS
Hipertenzija	341/390 (87%)	79/85 (93%)	NS
Hiperlipidemija	321/391 (82%)	68/85 (80%)	NS
Pušenje	261/391 (67%)	58/85 (68%)	NS
Nasledni faktor	258/391 (66%)	61/85 (72%)	NS
Broj faktora rizika	$3,27 \pm 1,03$	$3,38 \pm 0,99$	NS
<b>PPIM</b>	<b>221/391 (57%)</b>	<b>36/85 (42%)</b>	<b>0,02</b>
SPIM	77/386 (20%)	17/85 (20%)	NS
Prethodna PCI	31/389 (8%)	9/85 (11%)	NS
Prethodni CABG	36/388 (9%)	5/85 (6%)	NS
Prethodna valvularna OP sa/bez CABG	2/391 (0,5%)	2/85 (2%)	NS
Periferna bolest	21/391 (5%)	5/85 (6%)	NS
Prethodni CVI	9/391 (2%)	4/85 (5%)	NS
Renalna insuficijencija	26/391 (7%)	7/85 (8%)	NS
Opstruktivna bolest	20/387 (5%)	5/84 (6%)	NS
Atrijalna fibrilacija pre	6/387 (2%)	2/84 (2%)	NS
Viši stepen AV bloka pre	1/388 (0,3%)	0/90 (0%)	NS
Nedijagnostički EKG pre	4/390 (1%)	1/90 (1%)	NS
Kritično stanje (VF, VT, reanimacija) pre	2/387 (0,5%)	0/90 (0%)	NS

Od pridružene terapije koju su naši pacijenti koristili tokom 12 meseci od PCI, a koja je mogla imati uticaja na povećanu stopu krvarenja, analizirali smo zastupljenost nesteroidnih antiinflamatornih lekova i inhibitora protonske pumpe. Uestalost BARC 2 krvarenja se nije statistički razlikovala između grupa sa i bez ovih lekova. (Tabela 24)

**Tabela 22: Klinička prezentacija grupa sa i bez BARC 2 krvarenja**

<b>KLINIČKA PREZENTACIJA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
Asimptomatska ishemija	78/356 (22%)	22/84 (26%)	NS
Stabilna angina	278/356 (78%)	62/84 (74%)	NS

**Tabela 23: Vrednosti testova funkcije trombocita pre i posle PCI (BARC 2 krvarenja)**

<b>VRSTA TESTA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
ASPI PRE	207,9 ± 123,1	199,9 ± 103	NS
<b>ADP PRE</b>	<b>45,67 ± 18,97</b>	<b>41,82 ± 19,38</b>	<b>0,05</b>
ASPI POSLE	259,6 ± 162,3	253,2 ± 159,7	NS
<b>ADP POSLE</b>	<b>50,99 ± 19,01</b>	<b>45,75 ± 18,96</b>	<b>0,01</b>

**Tabela 24: Pirduržena terapija nakon godinu dana od PCI (BARC 2 krvarenja)**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
NSAIL	7/391 (2%)	3/85 (4%)	NS
PPI	36/391 (9%)	6/85 (7%)	NS

## 2.2.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Grupe sa i bez BARC 2 krvarenja se nisu statistički značajno razlikovale niti po jednoj od angiografskih karakteristika. (Tabela 25). Treba napomenuti da je radijalni pristup bio više zastupljen u grupi bez krvarenja, ali razlika ne dostiže statističku značajnost: 14/362 (4%) u grupi bez, prema 1/75 (1%) u grupi sa BARC 2 krvarenjima, p=NS. Prosečna vrednost sintaksnog skora je niža u grupi sa krvarenjima ali ova razlika ne dostiže statističku značajnost: 9,87 ± 5,96 u grupi bez krvarenja, prema 10,64 ± 7,85 u grupi sa krvarenjima, p=NS. On je mogao biti određen kod 306/481 (64%) pacijenata.

**Tabela 25: Osnovne angiografske karakteristike grupa sa i bez BARC 2 krvarenja**

<b>VARIJABLA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>P</b>
Femoralni pristup	375/391 (96%)	84/85 (99%)	NS
Prose an broj obolelih krvnih sudova	1,66 ± 0,73	1,63 ± 0,68	NS
Prose an broj dilatiranih krvnih sudova	1,38 ± 0,58	1,36 ± 0,55	NS
Prose an broj dilatiranih lezija	1,58 ± 0,74	1,54 ± 0,72	NS
Lokalizacija LADP+LM vs. druge	97/388 (25%)	27/85 (32%)	NS
Tip B2/C vs druge	205/388 (53%)	40/85 (47%)	NS
PCI na dugim lezijama (>20mm)	88/385 (23%)	23/84 (27%)	NS
PCI na malim krvnim sudovima	75/385 (20%)	17/84 (20%)	NS
PCI na lezijama na angulaciji i tort.	23/385 (6%)	3/81 (4%)	NS
PCI na ekscentri nim lezijama	48/383 (13%)	17/84 (20%)	NS
PCI na kalcifikovanim lezijama	33/385 (9%)	9/84 (11%)	NS
PCI na ostijalnim lezijama	23/383 (6%)	7/84 (8%)	NS
PCI na bifurkacijama	93/382 (24%)	17/82 (21%)	NS
PCI na CTO lezijama	55/381 (14%)	9/83 (11%)	NS
PCI na graftovima	14/388 (4%)	1/85 (1%)	NS
Višesudovna PCI	127/389 (33%)	27/84 (32%)	NS
Prose an procenat stenoze	85,56 ± 11,23	83,35 ± 12,62	NS
Prose na vrednost Sintaks skora	9,87 ± 5,96	10,64 ± 7,85	NS
PCI sa stentom	386/389 (99%)	85/85 (100%)	NS
Prose an broj stentova po pacijentu	1,75 ± 0,91	1,6 ± 0,72	NS
Vrsta stenta DES	206/388 (53%)	43/82 (53%)	NS
BMS	171/388 (44%)	38/82 (46%)	
DES+BMS	11/388 (3%)	1/82 (1%)	
PCI sa predilatacijom	290/391 (74%)	55/80 (69%)	NS
PCI sa postdilatacijom	63/391 (16%)	13/85 (15%)	NS
Prose na ejectiona frakcija (EF)	46,97 ± 12,28	48,04 ± 11,33	NS
signifikantan porast CK nakon PCI	7/384 (2%)	0/84 (0%)	NS

## **2.3 BARC 3 KRVARENJA**

### **2.3.1 KLINI KE KARAKTERISTIKE**

Grupe sa i bez umerenih i teških krvarenja nisu se statisti ki zna ajno razlikovale niti po jednoj klini koj karakteristici. (Tabela 26). Treba napomenuti da je prose an BMI bio je niži u grupi sa krvarenjem i ova razlika se približava statisti koj zna ajnosti: 28,72 ± 9,99 u grupi bez, prema 26,25 ± 1,89 u grupi sa krvarenjima, p=0,07.

**Tabela 26: Kliničke karakteristike grupa sa i bez BARC 3 krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
Žene	75/391 (19%)	2/5 (40%)	NS
Prose na starost (god.)	59,77 ± 8,87	63,2 ± 9,45	NS
<b>Prose an BMI</b>	<b>28,72 ± 9,99</b>	<b>26,25 ± 1,89</b>	<b>0,07</b>
Dijabetičari	97/391 (25%)	2/5 (40%)	NS
DM na insulinu	26/391 (7%)	1/5 (20%)	NS
DM na per os hipoglik.	71/391 (18%)	1/5 (20%)	NS
Nedijabetičari	294/391 (75%)	3/5 (60%)	NS
Hipertenzija	341/390 (87%)	5/5 (100%)	NS
Hiperlipidemija	321/391 (82%)	2/5 (40%)	NS
Pušenje	261/391 (67%)	4/5 (80%)	NS
Nasledni faktor	258/391 (66%)	3/5 (60%)	NS
Broj faktora rizika	3,27 ± 1,03	3,2 ± 1,48	NS
PPIM	221/391 (57%)	1/5 (20%)	NS
SPIM	77/386 (20%)	0/5 (0%)	NS
Prethodna PCI	31/389 (8%)	0/5 (0%)	NS
Prethodni CABG	36/388 (9%)	0/5 (0%)	NS
Prethodna valvularna OP sa/bez CABG	2/391 (0,5%)	0/5 (0%)	NS
Periferna bolest	21/391 (5%)	0/5 (0%)	NS
Prethodni CVI	9/391 (2%)	1/5 (20%)	NS
Renalna insuficijencija	26/391 (7%)	0/5 (0%)	NS
Opstruktivna bolest	20/387 (5%)	0/5 (0%)	NS
Atrijalna fibrilacija pre	6/387 (2%)	0/5 (0%)	NS
Viši stepen AV bloka pre	1/388 (0,3%)	0/5 (0%)	NS
Nedijagnostički EKG pre	4/390 (1%)	0/5 (0%)	NS
Kritično stanje (VF, VT, reanimacija) pre	2/387 (0,5%)	0/5 (0%)	NS

Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu na ina kliničke prezentacije naših bolesnika između grupa sa i bez BARC 3 krvarenja. (Tabela 27).

**Tabela 27: Klinička prezentacija grupa sa i bez BARC 3 krvarenja**

KLINIČKA PREZENTACIJA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
Asimptomatska ishemija	92/394 (24%)	2/5 (40%)	NS
Stabilna angina	291/394 (76%)	3/5 (60%)	NS

Prosečne vrednosti testova ASPI i ADP PRE i POSLE PCI u grupi sa i bez umerenih i teških krvarenja date su na Tabeli 28. Prosečne vrednosti testova ASPI



PRE i ASPI posle PCI, bile su niže u grupi sa BARC 3 krvarenjem, i ova razlika se približavala, ali ne i dostizala statističku značajnost ( $p=0,09$ ). Prosečna vrednost testa ADP PRE bila je niža u grupi sa krvarenjem i ova razlika je statistički značajna:  $45,67 \pm 18,97$  U u grupi bez, prema  $28,42 \pm 11,72$  U u grupi sa krvarenjima,  $p=0,03$ . Vrednosti testa ADP POSLE su bile niže u grupi sa BARC 3 krvarenjem, ali se ova

**Tabela 28: Vrednosti testova funkcije trombocita pre i posle PCI, BARC 3 krvarenja**

VRSTA TESTA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
ASPI PRE	207,9 ± 123,1	143,4 ± 44,35	0,09
<b>ADP PRE</b>	<b>45,67 ± 18,97</b>	<b>28,42 ± 11,72</b>	<b>0,03</b>
ASPI POSLE	259,6 ± 162,3	201,8 ± 183,29	0,09
ADP POSLE	50,99 ± 19,01	37,72 ± 9,99	0,07
Istovremeno najniži kvartil ADP i ASPI PRE	31/389 (8%)	2/5 (40%)	NS
<b>Istovremeno najniži kvartil ADP i ASPI posle</b>	<b>30/392 (8%)</b>	<b>3/5 (60%)</b>	<b>0,001</b>

razlika samo približavala statističku značajnosti:  $50,99 \pm 19,01$  U u grupi bez, prema  $37,72 \pm 9,99$  U u grupi sa krvarenjima,  $p=0,07$ . Zastupljenost bolesnika koji se nalaze istovremeno u najnižem kvartilu vrednosti kako za ASPI tako i za ADP test nakon PCI, bila je visoko statistički značajno veća u grupi sa BARC 3 krvarenjem: 30/392 (8%) u grupi bez, prema 3/5 (60%) u grupi sa BARC 3 krvarenjem,  $p=0,001$ .

**Tabela 29: Komplijansa DAT i BARC 3 krvarenja**

VRSTA LEKA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	p
<b>ASPIRIN</b>	<b>383/391 (98%)</b>	<b>3/5 (60%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
PLAVIX	352/392 (90%)	4/5 (80%)	NS
TIKLOPIDIN	38/390 (10%)	1/5 (20%)	NS
ZYLLT	10/381 (3%)	0/5 (0%)	NS

Odnos komplijanse DAT i BARC 3 krvarenja dat je na Tabeli 29. Kao što se vidi, komplijansa za aspirin nakon 12 meseci od PCI, je manja u grupi sa BARC 3 krvarenjima u poređenju sa grupom bez krvarenja. U grupi bez krvarenja, nakon 12 meseci od PCI, čak 383/391 (98%) bolesnika je redovno uzimalo aspirin, u poređenju

sa 3/5 (60%) bolesnika u grupi sa BARC 3 krvarenjima,  $p < 0,001$ . Nije bilo statistički značajnih razlika u pogledu komplikacija za tienopiridine izme u grupa sa i bez BARC 3 krvarenja.

**Tabela 30: Pridružena terapija nakon godinu dana od PCI, BARC 3 krvarenja**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>BEZ KRVARENJA n/N (%)</b>	<b>SA KRVARENJEM n/N (%)</b>	<b>p</b>
NSAIL	39/392 (10%)	1/5 (20%)	NS
PPI	37/392 (9%)	2/5 (40%)	NS

Udeo bolesnika koji su nakon 12 meseci redovno ili isto uzimali pridruženu terapiju koja je mogla uticati na pojavu ili odsustvo krvarenja dat je na Tabeli 30. Kao što se vidi, nije bilo statistički značajnih razlika izme u grupa sa i bez BARC 3 krvarenja u pogledu uzimanja nesteroidnih antiinflamatornih lekova i inhibitora protonске pumpe.

### **2.3.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE**

Grupa sa i bez BARC 3 krvarenja se nisu statistički značajno razlikovale ni po jednoj angiografskoj varijabli. (Tabela 31). Radijalni pristup je primenjen kod 14/370 (4%) bolesnika u grupi bez krvarenja, prema 0/5 (0%) bolesnika u grupi sa krvarenjem,  $p = NS$ .

**Tabela 31: Osnovne angiografske karakteristike grupa sa i bez BARC 3 krvarenja**

VARIJABLA	BEZ KRVARENJA n/N (%)	SA KRVARENJEM n/N (%)	P
Radijalni pristup	14/370 (4%)	0/5 (0%)	NS
Prose an broj obolelih krvnih sudova	1,66 ± 0,73	1,4 ± 0,89	NS
Prose an broj dilatiranih krvnih sudova	1,38 ± 0,58	1,2 ± 0,45	NS
Prose an broj dilatiranih lezija	1,58 ± 0,75	1,4 ± 0,55	NS
Lokalizacija LADP+LM vs. druge	97/389 (25%)	0/5 (0%)	NS
Tip B2/C vs druge	146/274 (53%)	2/5 (40%)	NS
PCI na dugim lezijama (>20mm)	88/386 (23%)	3/5 (60%)	NS
PCI na malim krvnim sudovima	76/386 (20%)	1/5 (20%)	NS
PCI na lezijama na angulaciji i tort.	20/364 (6%)	0/5 (0%)	NS
PCI na ekscentri nim lezijama	49/384 (13%)	0/5 (0%)	NS
PCI na kalcifikovanim lezijama	33/386 (9%)	1/5 (20%)	NS
PCI na ostijalnim lezijama	24/384 (6%)	0/5 (0%)	NS
PCI na bifurkacijama	93/383 (24%)	0/5 (0%)	NS
PCI na CTO lezijama	55/382 (14%)	0/5 (0%)	NS
PCI na graftovima	14/389 (4%)	0/5 (0%)	NS
Prose an procenat stenozе	85,6 ± 11,21	90,75 ± 13,96	NS
Prose na vrednost Sintaks skora	11,24 ± 6,91	6 ± 1,73	NS
PCI sa stentom	387/390 (99%)	5/5 (100%)	NS
Prose an broj stentova po pacijentu	1,75 ± 0,92	1,4 ± 0,55	NS
Vrsta stenta DES	206/388 (53%)	3/5 (60%)	NS
BMS	171/388 (44%)	2/5 (40%)	
DES+BMS	11/388 (3%)	0/5 (0%)	
PCI sa predilatacijom	291/381 (76%)	4/4 (100%)	NS
PCI sa postdilatacijom	63/334 (19%)	1/3 (33%)	NS
Prose na ejecciona frakcija (EF)	47,01 ± 12,28	57,5 ± 10,61	NS
signifikantan porast CK nakon PCI	7/385 (2%)	0/5 (0%)	NS

### 2.3.3 BARC 3 KRVARENJA I MACE

Odnos BARC 3 krvarenja i MACE u toku perioda pra enja prikazan je na Tabeli 32. BARC 3 krvarenja su bila udružena sa ve om u estaloš u MACE. Kardiogena smrt je bila eš a u grupi sa umerenim i teškim krvarenjima i ova razlika je imala statisti ki zna ajnu korelaciju: 4/392 (0,8%) bolesnika u grupi bez, prema 1/5 (20%) bolesniku u grupi sa krvarenjem,  $p=0,04$  (Hi Kvadrat test),  $p<0,001^*$  (test linearne asocijacije koji ukazuje na trend). Ukupan mortalitet bio je ve i u grupi sa BARC 3 krvarenjima: 4/392 (1%) u grupi bez, prema 1/5 (20%), u grupi sa krvarenjem,

**Tabela 32: BARC 3 krvarenja i MACE**

VRSTA MACE	BARC 3 KRVARENJA n/N (%)	BEZ KRVARENJA n/N (%)	p
Tromboza stenta binarno	0/5 (0%)	2/392 (0,5%)	NS
Nefatalni infarkt miokarda nakon 1 god	0	0	-
<b>Kardiogena smrt 1 god.</b>	<b>1/5 (20%)</b>	<b>4/392 (0,8%)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Nekardiogena smrt 1 god.	0/5 (0%)	1/392 (0,3%)	NS
Sva smrt 1 god.	1/5 (20%)	4/392 (1%)	0,001*
Perkutana revaskularizacija ciljnog KS 1 god.	0/5 (0%)	7/392 (2%)	NS
Hirurška revaskularizacija 1 god.	0/5 (0%)	1/392 (0,3%)	NS
Rehospitalizacija zbog sr anih uzroka 1 god.	1/5 (20%)	17/392 (4%)	NS
<b>CVI nakon 1 god.</b>	<b>1/5 (20%)</b>	<b>2/392 (0,5%)</b>	<b>0,02</b>
<b>Kombinovani MACE 1 god.</b>	<b>2/5 (40%)</b>	<b>28/392 (7%)</b>	<b>0,006*</b>

p=0.078 (Hi Kvadrat test), p=0,001\* (test linearne asocijacije koji ukazuje na trend). CVI u toku perioda pra enja bio je eš i u grupi sa krvarenjima, i ova razlika je bila statisti ki zna ajna: 2/392 (0,5%) pacijenta u grupi bez krvarenja, u pore enju sa 1/5 (20%) pacijentom u grupi sa krvarenjem, p=0,02 Kombinovani MACE (tromboza stenta, kardiogena smrt, nekardiogena smrt, perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda – TVR PCI, CABG, rehospitalizacija zbog sr anih uzroka, CVI) je tako e bila eš a u grupi sa BARC 3 krvarenjem: 28/392 (7%) bolesnika u grupi bez, prema 2/5 (40%) bolesnika u grupi sa krvarenjem, p=0.05 (Fišerov test) i p=0.006\* (test linearne asocijacije koji ukazuje na trend).

### 3. NEZAVISNI PREDIKTORI KRVARENJA

#### 3.1 SVA KRVARENJA

##### 3.1.1. Cox univarijantna analiza i Cox analiza sa uravnoteženjem (propensity)

Sve varijable koje su direktnim pore enjem grupa sa i bez svih krvarenja dostigle ili su se približile statisti koj zna ajnosti, analizirane su pomo u Cox-ove univarijantne analize preživljavanja. Na ovaj na in su analizirane slede e varijable:

pol, težina, prethodno preležani infarkt, adp pre test, adp posle test. Pored toga, razlike izme u grupa sa i bez krvarenja, uravnotežene su putem izra unavanja takozvanog „propensity score-a“ u logisti koj regresiji. Cox-ova analiza za svaku od gore navedenih varijabli ura ena je i uz uravnoteženje pore enih grupa pomo u propensity score-a. Svi rezultati, HR (HAZARD RATIO), t.j. odnos rizika da se dobije neki doga aj kada se poseduje ili ne poseduje neka osobina, interval poverenja (CI-confidence interval) i verovatno a p, za obe vrste Cox analize, date su na Tabeli 33.

**Tabela 33: Nezavisni prediktori svih krvarenja, Cox univarijantna analiza sa i bez uravnoteženja razlika izme u pore enih grupa**

PREDIKTOR	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
<b>ŽENSKI POL</b>	<b>2.11</b>	<b>1.37-3.25</b>	<b>0.001</b>	1.02	0.6-1.9	0.83
TEŽINA	<b>0.78</b>	<b>0.62-0.98</b>	<b>0.03</b>	0.96	0.75-1.23	0.72
PPIM	<b>0.56</b>	<b>0.37-0.85</b>	<b>0.006</b>	0.91	0.55-1.5	0.71
ADP PRE	<b>0.8</b>	<b>0.64-0.99</b>	<b>0.04</b>	<b>0.74</b>	<b>0.59-0.93</b>	<b>0.009</b>
ADP POSLE	<b>0.75</b>	<b>0.61-0.93</b>	<b>0.009</b>	<b>0.7</b>	<b>0.56-0.87</b>	<b>0.002</b>

Cox-ovom univarijantnom analizom bez uravnoteženja dobijeno je 5 nezavisnih prediktora: ženski pol (HR 2,11; CI 1,37-3,25; p=0,001), (niska) telesna težina (HR 0,78; CI 0,62-0,98; p=0,03) prethodno preležani infarkt (HR 0,56; CI 0,37-0,85; p=0,006), test ADP PRE (HR 0,8; CI 0,64-0,99; p=0,04), test ADP POSLE (HR 0,75; CI 0,61-0,93; p=0,009). U analizi sa uravnoteženjem koja uklju uje i „propensity score“, samo su dva prediktora dostigla statisti ku zna ajnost: test ADP PRE (HR 0,74; CI 0,59-0,93; p=0,009) i test ADP POSLE (HR 0,7; CI 0,56-0,87; p=0,002).

### 3.1.2 Cox multivarijantna analiza

Svi statisti ki zna ajni nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom univarijantnom analizom su ušli u razmatranje za ulazak u multivarijantnu analizu. Izba en je jedan prediktor: test ADP PRE koji se preklapa sa testom ADP POSLE i ima nižu prediktivnu vrednost (HR, CI, p) od njega.

**Tabela 34: Nezavisni prediktori svih krvarenja, Cox multivarijantna analiza, model sa 4 varijable**

PREDIKTOR	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
ŽENSKI POL	<b>1.84</b>	<b>1.13-3.01</b>	<b>0.02</b>	1.2	0.67-2.18	0.53
PPIM	<b>0.65</b>	<b>0.42-0.99</b>	<b>0.05</b>	0.96	0.57-1.64	0.89
TEŽINA	0.99	0.97-1	0.13	1	0.98-1.02	0.72
ADP POSLE	<b>0.72</b>	<b>0.58-0.9</b>	<b>0.003</b>	<b>0.7</b>	<b>0.56-0.87</b>	<b>0.002</b>

U Cox-ov model multivarijantne analize ušle su 4 varijable: ženski pol, niska telesna težina, prethodno preležani infarkt i test ADP POSLE. U ovom modelu dobijena su 3 nezavisna prediktora: ženski pol, prethodno preležani infarkt i test ADP POSLE. Njihova prediktivna vrednost data je na Tabeli 34. Uzimajući u obzir statističku značajnost, najjači prediktor svih krvarenja je test ADP POSLE (HR 0,72; CI 0,58-0,9; p=0,003), zatim sledi ženski pol (HR 1,84; CI 1,13-3,01; p=0,02), i konačno prethodno preležani infarkt (HR 0,65; CI 0,42-0,99; p=0,05).

## 3.2 BARC 2 KRVARENJA

### 3.2.1 Cox univarijantna analiza i Cox analiza sa uravnoteženjem (propensity)

Grupe sa i bez BARC 2 krvarenja su se statistički značajno razlikovale po sledećim kliničkim karakteristikama: ženski pol (veća uestalost u grupi sa krvarenjem); telesna težina (niža u grupi sa krvarenjem); prethodno preležani infarkt (manja uestalost u grupi sa krvarenjem); prosečna vrednost testa ADP PRE (niža u grupi sa krvarenjem); prosečna vrednost testa ADP POSLE (niža u grupi sa krvarenjem).

Koksovom univarijantnom analizom dobijeni su sledeći prediktori: ženski pol, telesna težina, prethodno preležani infarkt i test ADP POSLE. Nakon uravnoteženja na razlike između grupa, dobijaju se samo dva nezavisna prediktora: test ADP POSLE i test ADP PRE PCI. (Tabela 35).

**Tabela 35: Nezavisni prediktori BARC 2 krvarenja, Cox univarijantna analiza bez i sa uravnoteženjem razlika između u poređenih grupa**

PREDIKTOR	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
<b>ŽENSKI POL</b>	<b>2.07</b>	<b>1.33-3.24</b>	<b>0.001</b>	1.07	0.59-1.92	0.83
<b>TEŽINA</b>	<b>0.77</b>	<b>0.61-0.98</b>	<b>0.03</b>	0.96	0.74-1.24	0.74
<b>PPIM</b>	<b>0.58</b>	<b>0.38-0.89</b>	<b>0.01</b>	0.96	0.57-1.6	0.87
ADP PRE	0.83	0.66-1.03	0.1	<b>0.77</b>	<b>0.61-0.97</b>	<b>0.03</b>
<b>ADP POSLE</b>	<b>0.77</b>	<b>0.62-0.96</b>	<b>0.02</b>	<b>0.71</b>	<b>0.57-0.9</b>	<b>0.004</b>

### 3.2.2 Cox multivarijantna analiza

Sve varijable, dobijene Koksovom univarijantnom analizom bez uravnoteženja, ušle su u model multivarijantne analize prediktora BARC 2 krvarenja. Tako se dobija model sa 4 varijable: ženski pol, prethodno preležani infarkt, telesna težina, test ADP POSLE.

**Tabela 36: Nezavisni prediktori BARC 2 krvarenja, Cox multivarijantna analiza, bez i sa uravnoteženjem razlika između u poređenih grupa**

PREDIKTOR	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
<b>ŽENSKI POL</b>	<b>1.89</b>	<b>1.12-3.07</b>	<b>0.02</b>	1.2	0.67-2.18	0.56
PPIM	0.66	0.42-1.03	0.07	1.02	0.59-1.75	0.95
TEŽINA	0.99	0.97-1	0.14	1	0.98-1.02	0.76
<b>ADP POSLE</b>	<b>0.74</b>	<b>0.59-0.92</b>	<b>0.007</b>	<b>0.71</b>	<b>0.56-0.89</b>	<b>0.003</b>

Koksovom multivarijantnom analizom u modelu sa 4 pomenute varijable dobijaju se 2 nezavisna prediktora: ženski pol (HR 1,89; CI 1,12-3,07; p=0,02) i test ADP POSLE (HR 0,74; CI 0,59-0,92; p=0,007). Nakon uravnoteženja na razlike između u grupa, jedini nezavisni prediktor BARC 2 krvarenja je test ADP POSLE (HR 0,71; CI 0,56-0,89; p=0,003). (Tabela 36).

### 3.3 BARC 3 KRVARENJA

Obzirom na veoma nisku incidencu BARC 3 krvarenja (N=5), nije bilo mogu e odrediti nezavisne prediktore za ovu vrstu krvarenja.

### 3.4 TESTOVI FUNKCIJE TROMBOCITA I KRVARENJA

Na tabeli 37 predstavljene su prediktivne vrednosti sva 4 testa funkcije trombocita za sva krvarenja. Test ADP POSLE PCI bio je najja i prediktor svih krvarenja. Nakon uravnoteženja na razlike izme u pore enih grupa za ovaj test: HR 0,7; CI 0,56-0,87; p=0,002. Drugi po prediktivnoj vrednosti je test ADP PRE PCI, koji nakon uravnoteženja na razlike izme u pore enih grupa pokazuje HR 0,74; CI 0,59-0,93; p=0,009. Testovi ASPI PRE i POSLE PCI, nisu imali prediktivnu vrednost za sva krvarenja kod naših bolesnika.

Sva krvarenja bila su zna ajno eš a u grupi ispod medijane testa ADP POSLE PCI koja je iznosila 50,5 U. U grupi ispod medijane bilo je 59/90 (66%) svih krvarenja, u pore enju sa 31/90 (34%) u grupi iznad medijane, p=0,001. To se jasno vidi na Grafikonu 1 gde je u estalost krvarenja najve a u prvom i drugom kvartilu vrednosti testa ADP posle, a znatno niža u tre em i najvišem kvartilu vrenosti ovog testa.

**Tabela 37: Prediktivna vrednost testova funkcije trombocita za sva krvarenja, Cox univarijantna analiza.**

	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
ASPI pre	0.91	0.72-1.14	0.41	0.89	0.69-1.13	0.33
<b>ADP pre</b>	<b>0.8</b>	<b>0.64-0.99</b>	<b>0.04</b>	<b>0.74</b>	<b>0.59-0.93</b>	<b>0.009</b>
ASPI posle	0.95	0.77-1.18	0.63	0.94	0.75-1.17	0.56
<b>ADP posle</b>	<b>0.75</b>	<b>0.61-0.93</b>	<b>0.009</b>	<b>0.7</b>	<b>0.56-0.87</b>	<b>0.002</b>

Na tabeli 38 predstavljene su prediktivne vrednosti sva 4 testa funkcije trombocita za BARC 2 krvarenja. Test ADP POSLE PCI bio je najja i prediktor BARC 2 krvarenja nakon uravnoteženja na razlike izme u pore enih grupa: HR



0,71; CI 0,57-0,9; p=0,004. Test ADP PRE PCI, tek nakon uravnoteženja na razlike izme u pore enih grupa, dobija statisti ki zna ajnu predkitivnu vrednost, slabiju od testa ADP POSLE PCI: HR 0,77; CI 0,61-0,97; p=0,03. ASPI test PRE i POSLE PCI, nisu imali prediktivnu vrednost za BARC 2 krvarenja kod naših pacijenata. BARC 2 krvarenja bila su zna ajno eš a u grupi ispod medijane testa ADP POSLE PCI koja je iznosila 50,5 U. U grupi ispod medijane bilo je 55/85 (65%) svih krvarenja, u pore enju sa 30/85 (35%) u grupi iznad medijane, p=0,002 (Grafikon 2).

**Tabela 38: Prediktivna vrednost testova funkcije trombocita za BARC 2 krvarenja krvarenja, Cox univarijantna analiza.**

	Bez uravnoteženja			Sa uravnoteženjem		
	HR	CI	p	HR	CI	p
ASPI pre	0.93	0.74-1.17	0.55	0.92	0.72-1.17	0.47
ADP pre	0.83	0.66-1.03	0.1	<b>0.77</b>	<b>0.61-0.97</b>	<b>0.03</b>
ASPI posle	0.1	0.78-1.2	0.75	0.94	0.75-1.19	0.62
<b>ADP posle</b>	<b>0.77</b>	<b>0.62-0.96</b>	<b>0.02</b>	<b>0.71</b>	<b>0.57-0.9</b>	<b>0.004</b>

Pražna vrednost za sva i BARC 2 krvarenja nije mogla biti odre ena zbog velikog preklapanja niskih i visokih vrednosti testa ADP nakon PCI, izme u grupa sa i bez krvarenja (Grafikon 3).

Pacijenti koji su bili istovremeno u najnižem kvartilu vrednosti za ASPI i ADP test, kako pre, tako i nakon PCI, imali su ve u u estalost težih, BARC 3 krvarenja. Za ADP i ASPI PRE istovremeno najniži kvartil vrednosti je povezan sa numeri ki, ali ne i statisti ki ve om u estaloš u BARC 3 krvarenja: 31/358 (8%) u istovremeno najnižem kvartilu u grupi bez krvarenja, prema 2/5 (40%) u grupi sa BARC 3 krvarenjima, p=0,08. Za razliku od prtehodno navedenog, istovremeno najniži kvartil vrednosti testova ASPI i ADP POSLE PCI, bio je udružen sa statisti ki zna ajno ve om u estaloš u krvarenja: 30/392 (8%) u najnižem kvartilu u grupi bez krvarenja, prema 3/5 (60%) u grupi sa BARC 3 krvarenjima, p=0,001 (Grafikon 4).

Naši pacijenti sa HPR na klopidogetrel su imali zna ajno nižu u estalost svih i BARC 2 krvarenja u pore enju sa pacijentima bez HPR: 37/279 (13%) svih krvarenja u grupi sa HPR, prema 53/199 (27%) u grupi bez HPR, p<0,001 i 36/279 (13%) BARC 2 krvarenja u grupi sa HPR, prema 49/195 (25%) u grupi bez HPR,

p=0,001, odgovaraju e. HPR na aspirin kod naših bolesnika nije bila povezana sa manjom u estaloš u krvarenja.

### 3.5 UTICAJ PRIDRUŽENE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Kada se studijskoj populaciji priklju i 14 bolesnika koji su imali pridruženu antikoagulantnu th povrh DAT, t.j., trojnu th, vidi se da su bolesnici sa trojnom th imali statisti ki zna ajno više svih i lakših BARC 2 krvarenja, ali ne i težih BARC 3 krvarenja (Tabela39). Bolesnici sa trojnom th su izuzeti iz studije zbog njihove poznate sklonosti ka pove anoj u estalosti krvarenja.

**Tabela 39: Pridružena antikoagulantna (trojna) th i krvarenja.**

VRSTA LEKA	DAT	TT	P
Sva krvarenja	90/481 (19%)	7/14 (50%)	0,004
BARC 2	85/477 (18%)	7/14 (50%)	0,002
BARC 3	5/397 (1%)	0/7 (0%)	NS

## 4. TROMBOTI NI NEŽELJENI SR ANI DOGA AJI (MACE)

### 4.1 KLINI KE KARAKTERISTIKE

Kombinovani neželjeni sr ani dogaja (KMACE) obuhvata slede e dogaje u toku perioda pra enja: trombozu stenta, nefatalni infarkt miokarda, kardiogenu smrt, nekardiogenu smrt, perkutanu revaskularizaciju ciljnog krvnog suda (TVR\_PCI), hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG), cerebrovaskularni insult (CVI) i rehospitalizaciju (REHOSP) zbog sr anih uzroka. Ukupno je KMACE u toku perioda pra enja imalo 36/481 (7,5%) bolesnika. U estalosti pojedina nih MACE date su na Tabeli 13. Osnovne klini ke karakteristike grupa sa i bez (KMACE), date su na Tabeli 40.

Kao što se vidi, nije bilo razlika u pogledu distribucije po polu, faktorima rizika, prethodnom i skorašnjem infarktu miokarda, prethodnoj PCI. Prethodni CABG bio je

**Tabela 40: Kliničke karakteristike grupa sa i bez kombinovanog MACE (KMACE)**

VARIJABLA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	p
Žene	100/446 (22%)	8/36 (22%)	NS
Prose na starost (god.)	60,12 ± 9,29	61,61 ± 9,3	NS
Prose an BMI	28,13 ± 3,85	33,53 ± 31,61	NS
Dijabetičari	111/446 (25%)	9/36 (25%)	NS
Hipertenzija	394/446 (88%)	31/35 (88%)	NS
Hiperlipidemija	363/446 (81%)	28/36 (79%)	NS
Pušenje	298/446 (67%)	26/36 (72%)	NS
Nasledni faktor	304/446 (68%)	19/36 (53%)	NS
Broj faktora rizika	3,3 ± 1,01	3,14 ± 1,19	NS
PPIM	242/446 (54%)	17/36 (47%)	NS
SPIM	87/443 (20%)	8/34 (24%)	NS
Prethodna PCI	36/444 (8%)	4/36 (11%)	NS
Prethodni CABG	35/444 (8%)	6/35 (17%)	NS (0,06)
Prethodna valvularna OP sa/bez CABG	4/446 (1%)	0/36 (0%)	NS
Periferna bolest	24/446 (5%)	3/36 (8%)	NS
Prethodni CVI	13/446 (3%)	1/36 (3%)	NS
Renalna insuficijencija	29/446 (7%)	4/36 (11%)	NS
Opstruktivna bolest	21/442 (5%)	4/35 (11%)	NS
Atrijalna fibrilacija pre	6/441 (1%)	2/36 (6%)	NS
Viši stepen AV bloka pre	1/442 (0,2%)	0/36 (0%)	NS
Nedijagnostički EKG pre	5/444 (1%)	0/36 (0%)	NS
Kritično stanje (VF, VT, reanimacija) pre	2/443 (0,5%)	0/35 (0%)	NS
Diuretik na otpustu	101/440 (23%)	7/35 (20%)	NS

eš i u grupi sa KMACE a razlika se približavala, ali nije i dostigla statističku značajnost: 35/444 (8%) u grupi bez, prema 6/35 (17%) u grupi sa KMACE, p=0,06.

Nije bilo statistički značajne razlike niti u pogledu zastupljenosti dijabetesa (Tabela 41), perifernih bolesti, prethodnog CVI, bubrežne insuficijencije, hronične opstruktivne bolesti pluća, atrijalne fibrilacije pre intervencije, višeg stepena AV bloka pre intervencije, kritičnog stanja neposredno pre intervencije, niti terapije na otpustu. Nije bilo razlike ni u pogledu zastupljenosti dva osnovna tipa kliničke prezentacije kod naših bolesnika: asimptomatske ishemijske i stabilne angine između grupa sa i bez KMACE (Tabela 42).

**Tabela 41: Dijabetes, vrsta terapije i KMACE**

VARIJABLA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	p
DM na insulinu	31/446 (7%)	2/36 (6%)	NS
DM na per os hipoglik.	80/446 (18%)	7/36 (19%)	NS
Nedijabetičari	335/446 (75%)	27/36 (75%)	NS

**Tabela 42: Klinička prezentacija grupa sa i bez KMACE**

KLINIČKA PREZENTACIJA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	p
Asimptomatska ishemija	99/440 (23%)	5/35 (14%)	NS
Stabilna angina	341/440 (77%)	30/35 (86%)	NS

Nije postojala statistički značajna razlika u pogledu prosečnih vrednosti testova funkcije trombocita ASPI i ADP PRE i POSLE PCI između grupa sa i bez KMACE. (Tabela 43).

**Tabela 43: Vrednosti testova funkcije trombocita pre i posle PCI i KMACE**

VRSTA TESTA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	p
ASPI PRE	207,07 ± 121,1	188,33 ± 78,46	NS
ADP PRE	44,75 ± 19,36	44,53 ± 16,15	NS
ASPI POSLE	259,86 ± 163,11	233 ± 142,69	NS
ADP POSLE	49,9 ± 19,2	50,3 ± 17,1	NS

Najzanimljiviji je osvrt na tegobe koje naši pacijenti prijavljuju na kontroli posle 12 meseci od PCI. (Tabela 44) Grupa sa KMACE je imala visoko statistički značajno manje bolesnika bez tegoba, 255/446 (57%) u grupi bez, prema 13/36 (36%) u grupi sa KMACE, p=0,014. Grupa sa KMACE imala je visoko statistički značajno

**Tabela 44: Tegobe nakon 12 meseci**

VRSTA TEGOBA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	p
<b>BEZ TEGOBA</b>	<b>255/446 (57%)</b>	<b>13/36 (36%)</b>	<b>0,014</b>
ATIPI NE TEGOBE	126/446 (28%)	10/36 (28%)	NS
<b>TIPI NE TEGOBE</b>	<b>67/446 (15%)</b>	<b>12/36 (33%)</b>	<b>0,004</b>

većina bolesnika sa tipičnim tegobama: 67/446 (15%) u grupi bez, prema 12/36 (33%) u grupi sa KMACE, p=0,004. Atipične tegobe se nisu razlikovale

izme u grupa: 126/446 (28%) u grupi bez, prema 10/36 (28%) u grupi sa KMACE, p=NS.

**Tabela 45: Dvojna antiagregaciona th nakon 12 meseci i KMACE**

<b>VRSTA LEKA koji se redovno uzima nakon 12 meseci</b>	<b>BEZ KMACE n/N (%)</b>	<b>SA KMACE n/N (%)</b>	<b>p</b>
<b>ASPIRIN</b>	<b>437/445 (98,2%)</b>	<b>33/36 (91,7%)</b>	<b>0,052</b>
KLOPIDOGREL	404/446 (91%)	30/36 (83%)	NS
TIKLOPIDIN	38/444 (9%)	6/36(17%)	NS

Pore enje redovnosti uzimanja DAP (komplijanse) nakon 12 meseci od PCI izme u grupe sa i bez KMACE, otkriva da je grupa sa KMACE imala nižu komplijansu za aspirin (razlika se približava statisti koj zna ajnosti), dok se komplijansa za klopidogrel i tiklopidin nje statisti ki zna ajno razlikovala. U grupi bez KMACE aspirin je nakon 12 meseci redovno uzimalo 437/445 (98,2%) bolesnika, prema 33/36 (91,7%) u grupi sa KMACE, p=0,052. Klopidogrel je nakon 12 meseci redovno uzimalo 404/446 (91%) bolesnika u grupi bez KMACE, prema 30/36 (83%) bolesnika u grupi sa KMACE, p=NS. Tiklopidin je u grupi bez KMACE redovno uzimalo 38/444 (9%) bolesnika, prema 6/36(17%) bolesnika u grupi sa KMACE, p=NS. (Tabela 45)

Na Tabeli 46 prikazana je pridružena terapija koju su bolesnici esto ili redovno uzimali nakon 12 meseci od PCI, a koja je mogla uticati na u estalost krvarenja i tromboze. Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u pogledu uzimanja pridružene terapije nesteroidnim antiinflamatornim lekovima niti inhibitorima protonske pumpe.

**Tabela 46: Pirduržena terapija nakon godinu dana od PCI i KMACE**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>BEZ KMACE n/N (%)</b>	<b>SA KMACE n/N (%)</b>	<b>p</b>
NSAIL	445/446 (10%)	7/36 (19%)	NS
PPI	43/446 (10%)	4/36 (11%)	NS

## 4.2 ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

**Tabela 47: Osnovne angiografske karakteristike grupa sa i bez KMACE**

VARIJABLA	BEZ KMACE n/N (%)	SA KMACE n/N (%)	P
Vrsta PCI: urgentna	7/443 (1,6%)	2/36 (6%)	NS
Hitna	42/443 (9,5%)	5/36 (14%)	
Elektivna	394/443 (89%)	29/36 (81%)	
Femoralni pristup	396/411 (96%)	30/30 (100%)	NS
Prose an broj obolelih krvnih sudova	1,64 ± 0,71	1,78 ± 0,91	NS
Prose an broj dilatiranih krvnih sudova	1,37 ± 0,57	1,44 ± 0,7	NS
Prose an broj dilatiranih lezija	1,57 ± 0,74	1,56 ± 0,77	NS
Lokalizacija LADP+LM vs. Druge	118/445 (27%)	6/34 (18%)	NS
Tip B2/C vs druge	168/316 (53%)	8/21 (38%)	NS
PCI na dugim lezijama (>20mm)	106/440 (24%)	8/35 (23%)	NS
PCI na malim krvnim sudovima	86/440 (20%)	8/35 (23%)	NS
PCI na lezijama na angulaciji i tort.	22/417 (5%)	1/33 (3%)	NS
PCI na ekscentri nim lezijama	64/438 (15%)	2/35 (6%)	NS
PCI na kalcifikovanim lezijama	41/440 (9%)	2/35 (6%)	NS
PCI na ostijalnim lezijama	28/438 (6%)	3/35 (9%)	NS
PCI na bifurkacijama	104/435 (24%)	6/35 (17%)	NS
PCI na CTO lezijama	59/435 (14%)	5/35 (14%)	NS
PCI na graftovima	14/399 (3,5%)	1/31 (3%)	NS
Prose an procenat stenozе	85,34 ± 11,52	83,86 ± 11,31	NS
Prose an procenat rezidualne stenozе	1,31 ± 7,87	2,92 ± 10,83	NS
Prose na vrednost Sintaks skora	11,08 ± 6,87	8,34 ± 6,08	NS
PCI sa stentom	442/444 (99%)	35/36 (97%)	NS
Prose an broj stentova po pacijentu	1,73 ± 0,89	1,64 ± 0,74	NS
Vrsta stenta DES	235/439 (53%)	17/36 (47%)	NS
BMS	192/439 (44%)	19/36 (53%)	
DES+BMS	12/439 (3%)	0/36 (0%)	
PCI sa predilatacijom	326/430 (76%)	24/35 (69%)	NS
PCI sa postdilatacijom	72/376 (19%)	5/30 (17%)	NS
Prose na ejectiona frakcija (EF)	47,43 ± 12,15	51,73 ± 12,32	NS
signifikantan porast CK nakon PCI	6/439 (1,4%)	1/35 (3%)	NS

Osnovne razlike u angiografskim karakteristikama izme u grupa sa i bez KMACE date su na Tabeli 47. Nije bilo statisti ki za ajne razlike niti po jednoj od angiografskih varijabli.

### 4.3 NAJVAŽNIJE KLINI KE I ANGIOGRAFSKE RAZLIKE IZME U GRUPA SA I BEZ KARDIOGENE SMRTI

Na kraju ovog poglavlja, dat je prikaz najvažnijih kliničkih i angiografskih razlika između u grupe sa i bez kardiogene smrti, kao najozbiljnijeg neželjenog događaja i pojedinačne komponentne kombinovanog MACE. (Tabela 48) Kao što se vidi, bolesnici koji su imali kardiogenu smrt u toku praćenja nakon PCI, su u poređenju sa onima koji je nisu imali, bili stariji:  $60,18 \pm 9,26$  godina u grupi bez, prema  $66,25 \pm 12,15$  godina u grupi sa smrću, ali ova razlika ne dostiže statističku značajnost,  $p=NS$ . Hronična opstruktivna bolest je češća u grupi sa kardiogenom smrću, ali ova razlika ne dostiže statističku značajnost: 24/473 (5%) u grupi bez, prema 1/4 (25%) u grupi sa kardiogenom smrću,  $p=NS$ . Sistolična, ežekciona frakcija je niža u grupi sa kardiogenom smrću, ali razlika između u poređenju grupa ne dostiže statističku značajnost:  $47,8 \pm 12,13\%$  u grupi bez, prema  $41,25 \pm 17,97$  u grupi sa kardiogenom smrću,  $p=NS$ . Nije bilo statistički značajne razlike niti po jednoj kliničkoj i angiografskoj karakteristici na prijemu između u grupa sa i bez kardiogene smrti.

**Tabela 48: Najvažnije kliničke i angiografske razlike između u grupa sa i bez kardiogene smrti**

VARIJABLA	BEZ K. SMRTI n/N (%)	K. SMRT n/N (%)	p
MUŠKI POL	371/478 (78%)	3/4 (75%)	NS
STAROST	$60,18 \pm 9,26$	$66,25 \pm 12,15$	NS
Dijabetes	120/478 (25%)	0/4 (0%)	NS
Broj faktora rizika	$3,29 \pm 1,03$	$2,75 \pm 1,26$	NS
PPIM	257/478 (54%)	2/4 (50%)	NS
Opstruktivna bolest	24/473 (5%)	1/4 (25%)	NS
Bubrežna insuficijencija	32/478 (7%)	1/4 (25%)	NS
Broj obolelih krvnih sudova	$1,66 \pm 0,73$	$1,5 \pm 0,6$	NS
PCI LM/LAD proks.	122/475 (26%)	2/4 (50%)	NS
SINTAKS SKOR	$10,92 \pm 6,86$	$9 \pm 7,07$	NS
EF	$47,8 \pm 12,13$	$41,25 \pm 17,97$	NS
Inkompletna revask.	117/454 (26%)	2/4 (50%)	NS
<b>TROMBOZA STENTA (kasna i veoma kasna)</b>	<b>1/478 (0,2%)</b>	<b>1/4 (25%)</b>	<b>0,001</b>
<b>CVI (unutar 12 meseci)</b>	<b>2/478 (0,4%)</b>	<b>2/4 (50%)</b>	<b>0,001</b>
<b>BARC 3 krvarenja (unutar 12 meseci)</b>	<b>3/392 (0,8%)</b>	<b>1/5 (20%)</b>	<b>0,04</b>

Razlike su se ispoljile tek u toku perioda pra enja i manifestovale su se zna ajno ve om u estaloš u kasne i veoma kasne tromboze stenta, ve om u estaloš u CVI u toku 12 meseci od PCI i ve om u estaloš u BARC 3 krvarenja u grupi sa kardiogenom smr u. Tako je u estalost tromboze stenta u toku perioda pra enja iznosila 1/478 (0,2%) u grupi bez, prema 1/4 (25%) za grupu sa smr u, p 0,001. U estalost CVI u toku pra enja iznosila je 2/478 (0,4%) u grupi bez smrti, prema 2/4 (50%) u grupi sa smr u, p 0,001. U estalost BARC 3 krvarenja u toku perioda pra enja iznosila je 4/393 (1%) u grupi bez smrti, prema 1/4 (25%) u grupi sa smr u, p=0,04. Kada se analizira u estalost kombinovanog MACE, ona je bila ve a u grupi sa BARC 3 krvarenjem, i razlika se približava statisti koj zna ajnosti, dok test linearne asocijacije, koji ukazuje na trend, pokazuje visoko statisti ki zna ajnu razliku: 2/5 (40%) u grupi sa KMACE, prema 28/392 (7%) u grupi bez KMACE, p=0,056 (Hi-kvadrat) i p=0,006 (test linearne asocijacije), (Grafikon 5).

Tabela 49 pokazuje da uzimanje DAT nakon PCI nije imalo uticaja na pojavu kardiogene smrti, odnosno nije bilo statisti ki zna ajne razlike u udelu bolesnika koji su redovno uzimali DAT i/ili peroralnu antikoagulantnu th izme u grupa sa i bez kardiogene smrti u toku perioda pra enja.

**Tabela 49: DAT i kardiogena smrt u toku perioda pra enja**

<b>VRSTA LEKA</b>	<b>BEZ K_ SMRTI n/N (%)</b>	<b>K_ SMRT n/N (%)</b>	<b>P</b>
ASPIRIN	466/477 (98%)	4/4 (100%)	NS
KLOPIDOGREL	430/478 (90%)	4/4 (100%)	NS
TIKLOPIDIN	44/476 (9%)	0/4 (0%)	NS

Tabela 50 pokazuje da se vrednosti funkcionalnih tetsova ASPI i ADP, pre i posle PCI, nisu statisti ki zna ajno razlikovale izme u grupa koje su imale i koje nisu imale kardiogenu smrt kasnije u toku pra enja bolesnika, odnosno da merenje stepena inhibicije funkcije trombocita u zavisnosti od vrste antiagregacione th (aspirin ili klopidogrel), nije imalo uticaja na pojavu kardiogene smrti u toku perioda pra enja naših bolesnika.



**Tabela 50: Testovi funkcije trombocita i kardiogena smrt**

<b>VRSTA TESTA</b>	<b>BEZ K_SMRTI n/N (%)</b>	<b>K_SMRT n/N (%)</b>	<b>P</b>
ASPI PRE	205,73 ± 119,68	197,75 ± 49,92	NS
ADP PRE	44,79 ± 19,18	38,53 ± 9,43	NS
ASPI POSLE	258,13 ± 162,22	222,5 ± 74,09	NS
ADP POSLE	49,98 ± 19,05	43,53 ± 18,7	NS

#### **4.4 NEZAVISNI PREDIKTORI KOMBINOVANOG MACE**

##### **4.4.1 Cox univarijantna analiza**

Na Tabeli 51 prikazane su varijable koje su analizirane Cox-ovom univarijantnom analizom radi otkrivanja nezavisnih prediktora kombinovanog MACE nakon 12 meseci od inicijalne PCI. Ove varijable dobijene su pore njem klini kih i angiografskih karakteristika grupa sa i bez kombinovanog MACE. Karakteristike kod kojih je postojala statisti ki zna ajna razlika, ili se ona približavala statisti koj zna ajnosti, ušle su u ovu analizu. Univarijantnom analizom dobijena su 3 nezavisna prediktora kombinovanog MACE: prethodni CABG (OR 2,74; CI 1,12-6,74; p=0,03), bez tegoba nakon 12 meseci (OR 0,38; CI 0,18-0,82; p=0,01), tipi ne tegobe nakon 12 meseci (OR 3,21; CI 1,56-6,62; p=0,002).

**Tabela 51: Nezavisni prediktori kombinovanog MACE nakon 12 meseci, Cox-ova univarijantna analiza**

<b>PREDIKTOR</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
<b>Prethodni CABG</b>	<b>2,74</b>	<b>1,12-6,71</b>	<b>0,03</b>
<b>BEZ TEGOBA</b>	<b>0,38</b>	<b>0,18-0,82</b>	<b>0,01</b>
<b>TIPI NE TEGOBE 12 mes.</b>	<b>3,21</b>	<b>1,56-6,62</b>	<b>0,002</b>
ASPIRIN REDOVNO 12 mes	0,59	0,08-4,34	0,61

##### **4.4.2 Cox multivarijantna analiza**

U model Cox-ove multivarijantne analize ušle su dve varijable kod kojih je dostignuta statisti ka zna ajnost u univarijantnoj analizi: prethodni CABG i tipi ne

tegobe nakon 12 meseci. Izba ena je varijabla bez tegoba nakon 12 meseci koja ima nižu statisti ku zna ajnost u univarijantnoj analizi i logi ki se preklapa sa varijablom tipi ne tegobe nakon 12 meseci. Dobijena su 2 nezavisna prediktora kombinovanog MACE nakon 12 meseci: tipi ne tegobe nakon 12 meseci (OR 3,32; CI 1,6-6,89; p=0,001), prethodni CABG (OR 2,66; CI 1,09-6,53; p=0,03). (Tabela 52)

**Tabela 52: Nezavisni prediktori kombinovanog MACE dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom**

<b>PREDIKTOR</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
<b>TIPI NE TEGOBE 12 mes.</b>	<b>3,32</b>	1,6-6,89	<b>0,001</b>
<b>Prethodni CABG</b>	<b>2,66</b>	1,09-6,53	<b>0,03</b>

## **4.5 NEZAVISNI PREDIKTORI KARDIOGENE SMRTI**

### **4.5.1 Cox univarijantna analiza**

Klini ke i angiografske karakteristike koje su dostigle statisti ku zna ajnost razlika izme u grupa sa i bez kardiogene smrti u toku perioda pra enja, ušle su u Cox-ovu univarijantnu analizu nezavisnih prediktora kardiogene smrti. Niti jedna klini ka i angiografska varijabla na inicijalnoj hospitalizaciji se nije statisti ki zna ajno razlikovala izme u grupa sa i bez kardiogene smrti. Samo 3 varijable, i to one dobijene u toku perioda pra enja su se statisti ki zna ajno razlikovale izme u grupa sa i bez kardiogene smrti: tromboza stenta unutar 12 meseci, CVI unutar 12 meseci, BARC 3 krvarenja unutar 12 meseci. Na ovaj na in, dobijena su 2 nezavisna prediktora: tromboza stenta (OR 47,92; CI 3-765,24; p=0,006), CVI u toku perioda pra enja (OR 32,28; CI 2,46-423,2; p=0,008). (Tabela 53)

**Tabela 53: Nezavisni prediktori kardiogene smrti, Cox-ova univarijantna analiza**

<b>PREDIKTOR</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
<b>TROMBOZA STENTA</b>	<b>47,92</b>	<b>3-765,24</b>	<b>0,006</b>
<b>CVI (unutar 12 meseci)</b>	<b>32,28</b>	<b>2,46-423,2</b>	<b>0,008</b>
<b>BARC 3 krvarenja (unutar 12 meseci)</b>			<b>0,85</b>

## **DISKUSIJA**

U našem radu smo pokazali da se testiranje funkcije trombocita u zavisnosti od vrste antiagregacione terapije neposredno pre, i 24h nakon PCI, može koristiti za procenu rizika od krvarenja nakon elektivne PCI. Preterana inhibicija funkcije trombocita nakon primene standardne dvojne antiagregacione terapije aspirinom i klopidogetrom kod nekih bolesnika, može dovesti do pojave krvarenja. Ovaj rizik je dugoročan, proteže se na mesece nakon PCI. Najčešća krvarenja kod elektivne PCI su blaga krvarenja. Ova krvarenja ne utiču na mortalitet. Njihov značaj se sastoji u tome da ona mogu biti uzrok prevremenog prekida antiagregacione terapije i da mogu otkriti do tada okultno, drugo obolenje (np. neoplazma). Fatalna krvarenja u elektivnoj PCI, iako ređa, udružena su sa povišenim kardiovaskularnim mortalitetom i morbiditetom. Ona su kod naših bolesnika bila značajno češća kod istovremene preterane inhibicije i na aspirin i na klopidogetrol, što se manifestovalo istovremenom pripadnošću u najnižem kvartilu vrednosti testova i ASPI i ADP. Prediktori svih i blagih krvarenja su: ženski pol, niža telesna težina, prethodno preležani infarkt i vrednost testa ADP nakon PCI ispod medijane.

U našem radu smo koristili BARC definiciju krvarenja. Ova klasifikacija (Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding) je odabrana zbog toga što je to najnovija, univerzalna, najpotpunija klasifikacija krvarenja kod kardiovaskularnih bolesnika, koja uzima u obzir sve bitne činioce u patofiziologiji, kliničkom značaju i zbrinjavanju ove komplikacije i omogućava poređenje naših rezultata sa rezultatima drugih studija koje se bave ovom problematikom. Ona dobro diferencira i mala krvarenja koja ne zahtevaju medicinsku intervenciju ali koja su česta nakon PCI sa ugradnjom stenta i primenom DAT, kao i različite stepene težih krvarenja koja zahtevaju medicinsku opservaciju, intervenciju pa i hirurško lečenje, sve do fatalnih krvarenja. TIMI klasifikacija je prvenstveno dizajnirana da registruje krvarenja u STEMI AKS. GUSTO klasifikacija je u GUSTO IIb studiji obuhvatila oko 4000 bolesnika sa STEMI AKS, ali i čak 8000 bolesnika sa NSTEMI AKS, tako da je bolje pratila ovu grupu bolesnika u smislu pojave krvarenja. Ona bolje diferencira bolesnike sa najmanjim i umerenim krvarenjima od onih sa teškim krvarenjima u poređenju sa TIMI klasifikacijom. Međutim, kako našu populaciju

bolesnika sa PCI ine stabilni i asimptomati ni bolesnici, BARC klasifikacija je odabrana kao najoptimalnija.

Pojavljuje se sve više dokaza o jakoj vezi krvarenja sa sledstvenim nepovoljnim ishodom koji potencijalno mogu da se modifikuju<sup>23 46 47</sup> a koji su fokusirali pažnju kliničara na uzroke krvarenja i metode za izbegavanje krvarenja kod pacijenata sa AKS<sup>17</sup>. U tu svrhu su, na Tabeli 54, sažeti na ini prikupljanja podataka i na ini izveštavanja o incidenci krvarenja u AKS.

U našoj studiji, sva krvarenja, kao ni BARC 2 krvarenja, nisu uticala na prognozu naših bolesnika. Objašnjenje za ovo leži u elektivnoj prirodi naših bolesnika i u injenici da 85/90 (96%) svih naših krvarenja, ine BARC 2 krvarenja, za koja je poznato da ne uti u na prognozu. Blaga krvarenja ne uti u na prognozu, u pojedinim slu ajevima mogu dovesti do prekida DAT i posledici tromboze stenta<sup>48 25</sup>, i, kao kod jednog našeg bolesnika, mogu dovesti do otkrivanja oklutne neoplazme. Me utim, iako malobrojna, BARC 3 krvarenja, i pored elektivne prirode bolesnika u našoj studiji, uti u na prognozu, i udružena su sa pove anim kardiogenim mortalitetom, pove anom u estaloš u CVI i, sledstveno tome, pove anom u estaloš u kombinovanog neželjenog sr anog doga aja: 1/5 (20%) bolesnika sa kardiogenom smr u grupi sa BARC 3 krvarenjima, prema 3/393 (0,8%) u grupi bez krvarenja,  $p=0,04$ ; 1/5 (20%) bolesnika sa CVI u grupi sa krvarenjima, prema 2/392 (0,5%), u grupi bez krvarenja,  $p=0,02$ ; 2/5 (40%) KMACE u grupi sa krvarenjem, u pore enju sa 28/392 (7%) u grupi bez krvarenja,  $p=0,056$ . Test linearne asocijacije daje  $p=0,006$ , što ukazuje na trend ka pove anoj u estalosti KMACE u grupi sa BARC 3 krvarenjima. ak i kada se izuzme rehospitalizacija zbog sr anih uzroka, i u obzir uzmu samo „tvrđi“ doga aji u toku perioda pra enja, test linearne asocijacije zadržava isti trend:  $p=0,02$  [1/5 (20%) KMACE u grupi sa krvarenjima, prema 11/392 (11,8%) u grupi bez krvarenja], (Tabela 32 i Grafikon 5).

Relativno visoka u estalost MACE (7,5%) u našoj studiji je pre svega prouzrokovana ura unavanjem i rehospitalizacije zbog sr anih uzroka u kombinovani doga aj. Kada se ova varijabla oduzme, i u obzir uzmu samo „tvrđi“ doga aji, dobija se znatno niža stopa od 2,7%. Drugi uzrok izvire iz same prirode svakodnevne prakse na našem Institutu gde dominiraju klinički stabilni, ali angiografski veoma teški

bolesnici, sa kompleksnim anatomijama, koji su ili odbijeni za hirurško le enje ili su upu eni iz sekundarnih centara radi revaskularizacije u našu ustanovu kao veoma kompleksni. Naša stopa MACE je uporediva sa studijom Legalery-ja i saradnika <sup>49</sup> gde su stabilni bolesnici le eni putem PCI imali kombinovanu jednogodišnju stopu smrti, AKS i ponovne revaskularizacije od 6%, i FAME-2 studijom <sup>50</sup>, gde je u FFR navo enoj PCI kohorti bolesnika, kumulativna jednogodišnja stopa smrti, infarkta i urgentne revaskularizacije iznosila 4,3%.

Ve ina informacija o epidemiologiji krvarenja u AKS poti e od randomizovanih kontrolisanih studija (RKS) koje su procenjivale efikasnost i sigurnost razli itih antitromboti kih lekova. Ipak RKS potcenjuju u estalost krvarenja iz više razli itih razloga (Tabela 55), i istaknuto je da pacijenti pogodni za RKS van konteksta studija, (odnosno pacijenti iz rutinske prakse koji bi ispunili kriterijume selekcije za RKS) imaju gore ishode u pore enju sa pacijentima u RKS <sup>51</sup>. Interpretacija podataka o krvarenjima se dalje komplikuje zbog razlika u definicijama krvarenja, rastu om upotrebom kombinacija antitromboti nih lekova i PCI, od kojih obe pove avaju rizik od krvarenja, i razlika u strategiji zbrinjavanja krvarenja, na primer upotrebe crvenih krvnih zrnaca, što se esto koristi za definisanje pojave i težine krvarenja <sup>17 18 2020</sup>.

U pore enju sa RKS, studije koje baziraju na registrima, obi no uklju uju više reprezentativan uzorak bolesnika sa AKS, i zato u ve oj meri obezbe uju pouzdanije procene u estalosti krvarenja u „stvarnom životu“. Interpretacija podataka o krvarenjima iz studija baziranih na registrima ipak je tako e ograni ena promenama u na inu primene antitromboti ne th i izvo enja PCI, i geografskih varijacija u na inu zbrinjavanja krvarenja, np. u razlikama u upotrebi crvenih krvnih zrnaca izme u Severne Amerike i Evrope. Nadalje, studije bazirane na registrima mogu potceniti u estalost krvarenja zato što je sakupljanje podataka esto retrospektivno i bazira na va enju podataka iz istorija bolesti.

Uprkos sve agresivnijoj antitromboti koj th i sve agresivnijoj interventnoj th, zapažen je pad u estalosti krvarenja, što je nedavno objavljeno na osnovu podataka GRACE registra <sup>52</sup>. Iako uzroci ovoga nisu jasni, faktori klini ke prakse mogli su da uti u na ovaj pad, što ne može da se objasni statusom rizika od krvarenja bolesnika.

**Tabela 54: Preporučeni prikupljanje podataka i izveštavanje o incidenciji, težini, zbrinjavanju i posljedicama krvarenja u akutnom koronarnom sindromu**

Kategorija	Preporučeni podatak
Vreme Lokalizacija Terapije koje doprinose ili precipitiraju krvarenje Prezentacija	Vreme početka krvarenja u odnosu na prezentaciju Organski sistem koji je zahvaćen Antitrombotične i invazivne terapije neposredno pre, ili za vreme krvarenja, čiji je intenzitet relevantan za pojavu krvarenja (np. doza, INR aPTT) Da li je krvarenje simptomatsko ili ne
Težina	Najniži Hb (Hct) Broj jedinica transfundovanih eritrocita Potreba za inotropima Potreba za hirurškom intervencijom Potreba za hospitalizacijom Potreba za medicinskom intervencijom
Posledice/Ishodi*	Fatalno krvarenje Modifikacija antitrombotičke terapije (stalna ili privremena obustava) Upotreba antifibrinolitikih ili hemostatskih lekova (np. rekombinovani faktor VIIa) Infarkt miokarda Cerebrovaskularni insult

\* Pacijenti treba da budu praćeni najmanje 6 meseci nakon epizode krvarenja.

**Tabela 55: Razlozi zbog kojih randomizovane studije potcenjuju u realnosti kliničkih ishoda krvarenja u akutnom koronarnom sindromu u „stvarnom svetu“**

Karakteristika	Razlog
Ispitivana populacija	Visoko selektovani bolesnici sa niskim rizikom od krvarenja
Vreme regrutovanja	Lagodno sakupljanje, regrutacija bolesnika može biti odlagana satima i danima nakon prezentacije sa akutnim koronarnim sindromom
Intervencije	Standardizovani protokoli lečenja su rigorozno primenjivani u randomizovanim studijama, ali nisu ujednačeno primenjivani i u svakodnevnoj kliničkoj praksi
Ishod krvarenja	Klinički značajno krvarenje može proizaći i zbog samih definicija velikog i malog krvarenja

Stopa krvarenja kod pacijenata koji se podvrgavaju PCI variraju zavisno od definicije i kliničkih okolnosti za PCI<sup>53-54</sup>, sa najnižim stopama u elektivnoj PCI<sup>55</sup> a najvišim stopama u primarnoj PCI u STEMI<sup>30</sup>. Važno je napomenuti da je apsolutni porast u mortalitetu izazvan velikim krvarenjem u AKS značajan, i kreće se oko 11%

(95% CI 8-14), a to odgovara broju bolesnika „potrebnih da bi se povredilo“ od samo 9,1 (95% CI 7,1-12,5), što zaslužuje oprez i pažnju kod kliničara<sup>56</sup>. Nadalje, veliko krvarenje je takođe povezano i sa povećanim rizikom od ishemijskih događaja.

U elektivnoj PCI, ukupna stopa svih krvarenja kreće se oko 8,5% kada se upotrebljava nefrakcionisani heparin, a oko 6%, kada se upotrebljava niskomolekularni heparin u dozi od 0,5 mg/kg, odnosno, apsolutno smanjenje krvarenja iznosi 2,6% (95% CI -4,7 do -0,6),  $p=0,01$ <sup>55</sup>. Stopa velikih krvarenja u elektivnoj PCI iznosi 2,8% pri upotrebi nefrakcionisanog heparina i 1,2% pri upotrebi niskomolekularnog heparina, apsolutno smanjenje krvarenja iznosi 1,6%,  $p=0,04$ <sup>55</sup>. Stopa malih krvarenja u elektivnoj PCI iznosi 5,9% pri upotrebi nefrakcionisanog heparina, dok pri upotrebi niskomolekularnog heparina u dozi od 0,5mg/kg ona iznosi 4,8%,  $p=NS$ <sup>55</sup>.

U našoj studiji, ukupna stopa svih krvarenja iznosi 19%, stopa BARC 2 krvarenja, koja ne zahtevaju medicinsku intervenciju, iznosi 18%, dok stopa BARC 3 krvarenja, koja zahtevaju medicinsku intervenciju, iznosi 1%. Zapravo, registrovano je samo jedno BARC tip 5a, verovatno intrakranijalno krvarenje koje je bilo fatalno, i ono čini 1% svih krvarenja. U našoj studiji, isključivo je korišćen nefrakcionisani heparin, svi bolesnici primali su dvojni antiagregacioni terapiju aspirinom i klopidogrelom u standardnim dozama i nisu korišćeni IIB/IIIa antagonisti. Razlike u ukupnoj stopi krvarenja mogu se objasniti različitim definicijama krvarenja. Za razliku od gore navedene studije Montalescota i saradnika iz StiPL (Steeple) istraživačke grupe, mi smo koristili BARC klasifikaciju i definicije krvarenja, koje jasno izdvajaju i mala krvarenja koja ne zahtevaju posebnu medicinsku intervenciju. Ona su u našoj populaciji bila najčešća. Uestalost krvarenja koja zahtevaju medicinsku intervenciju (BARC 3) uzetih zajedno, se značajno ne razlikuje u odnosu na prethodno navedene podatke iz literature. U nedavnoj prospektivnoj validaciji bolesnika u Prodigy studiji<sup>57</sup>, ukupna dvogodišnja stopa krvarenja iznosila je 7,1%; BARC=2 krvarenja 3,8%; BARC=3 ili 5 krvarenja 3,3%. Naša stopa BARC 2 krvarenja od 22/481 (4,5%) je uporediva sa ovim rezultatima. Stopa BARC 3 krvarenja je niža u našoj studiji zbog elektivne prirode naših bolesnika sa razlikom od 75% bolesnika sa AKS u Prodigy studiji. Udeo teških krvarenja raste sa porastom udela AKS pacijenata<sup>12</sup>, gde su naše incidencije krvarenja, najpribližnije onoj, utvrđenoj u REPLACE-2 studiji, koja ima

najmanji udeo ovih bolesnika (44%). U njoj je jednomese na stopa TIMI velikih krvarenja iznosila 0,7%.

Kod pacijenata koji su le eni putem PCI, oko polovine svih krvarenja otpada na krvarenja iz mesta pristupa. Ona mogu varirati od bezazlenih subkutanih hematoma do fatalne retroperitonealne hemoragije <sup>54</sup>. Štetan uticaj krvarenja iz mesta pristupa i van njega je odavno utvr en, ali je nedavno objavljeno da je uticaj na mortalitet ve i kod krvarenja van pristupnog mesta <sup>18</sup>. Preciznije, krvarenja van mesta pristupa imala su dva puta ve i 1-godišnji mortalitet od pacijenata sa krvarenjima na mestu pristupa. Kada se porede bolesnici sa i bez krvarenja, krvarenja van mesta pristupa bila su udružena sa etiri puta ve im 1-godišnjim mortalitetom u pore enju sa bolesnicima bez ikakvog krvarenja, dok su bolesnici sa krvarenjem na mestu pristupa imali dva puta ve i 1-godišnji mortalitet. Treba uzeti u obzir i udaljena krvarenja koja nisu vezana za samu proceduru ve su prouzrokovana produženom kombinovanom antiagregacionom th koja je neophodna nakon ugradnje stenta.

Incidenca krvarenja iz mesta pristupa iznosi 2,1% svih pacijenata sa PCI (1,1%, 2,9%, 1,9% u REPLACE-2 <sup>58</sup>, ACUTY <sup>33</sup>, HORIZONS-AMI <sup>59</sup> studijama odgovaraju e) a krvarenja van mesta pristupa 3,3% svih pacijenata sa PCI (1,8%, 4,1%, 3,9% u REPLACE-2, ACUTY, HORIZONS-AMI studijama). Krvarenja van mesta pristupa inila su prose no 64,1% svih krvarenja, bazirano na ukupno preko 17000 pacijenata sa elektivnom PCI, NSTEMI PCI i STEMI AKS primarnom PCI u ove 3 studije zajedno, odnosno, krvarenja van mesta pristupa inila su 2/3 svih krvarenja <sup>18</sup>. Radijalni pristup koriš en je kod 7,9% pacijenata a femoralni kod 92,1% bolesnika. Naj eš a mesta krvarenja za grupu van mesta pristupa bila su genitourinarni trakt i gastrointestinalni trakt. Ovo je razumljivo obzirom na estu upotrebu urinarnih katetera kod ovih bolesnika, kao i na uticaj stresa na formiranje ulkusa u gastrointestinalnom traktu. Zanimljivo je da ak 30% svih krvarenja, odnosno skoro 50% svih krvarenja van mesta pristupa u analizi PCI pacijenata pomenute 3 studije, otpadalo na krvarenja bez jasnog mesta krvarenja. Ovo se može objasniti estim ili kompleksnim zamenama PCI opreme, dilucijom infuzionim rastvorima i estim uzimanjem uzoraka krvi za analize. Ovi faktori su esto potcenjeni kao uzroci gubitka krvi. <sup>18</sup> U ABOARD studiji (Acute Coronary Syndromes Randomized for Immediate or Delayed Intervention) gde je u 84%



slučajeva korišten radijalni pristup, krvarenja bez jasnog izvora krvarenja činila su čak 37% svih krvarenja<sup>60</sup>.

Iako je radijalni pristup za koronarografiju i PCI povezan sa gotovo potpunim nestankom krvarenja iz mesta pristupa<sup>61 62</sup>, neke retke komplikacije perzistiraju. One mogu varirati od lokalnog superficijalnog hematoma podlaktice, koji se javlja u 5% svih slučajeva, do izuzetno retkog kompartmentnog sindroma, koji se javlja u od 0,01% slučajeva. Upotreba naprava za zatvaranje mesta pristupa izgleda da nema veći uticaja na prevenciju teških krvarenja<sup>63</sup>.

U našoj studiji, incidenca krvarenja iz pristupnog mesta (periproceduralna krvarenja) iznosi 8/481 (1.7%) svih pacijenata sa PCI. Ovo je u skladu sa gore navedenim podacima iz REPLACE-2 studije u kojoj je najviše i procenat stabilnih bolesnika uporediv sa našom populacijom pacijenata. U prvih mesec dana, krvarenja van mesta pristupa imalo je 12/481 (2,5%) bolesnika. Od ukupnog broja krvarenja u prvih mesec dana, 8/20 (40%) činila su krvarenja iz mesta pristupa, dok su u ostalim krvarenja 12/20 (60%) činila krvarenja van mesta pristupa, što je takođe u skladu sa gore navedenim podacima iz literature. U pogledu prognoze, naši bolesnici sa krvarenjem iz, i van pristupnog mesta, u prvih mesec dana nakon PCI, a niti nakon godine dana od PCI, se nisu statistički značajno razlikovali: 1/6 (17%) kombinovanog MACE nakon 12 meseci u grupi sa krvarenjem iz mesta punkcije, prema 7/84 (8%) kombinovanog MACE u grupi sa krvarenjem van mesta punkcije, p=NS. Ovo se objašnjava veoma malom učestalošću krvarenja u našoj elektivnoj populaciji PCI.

Uticaj mesta krvarenja na mortalitet se ne može posmatrati separatno. Drugi važni klinički faktori koji utiču na pojavu krvarenja pa samim tim utiču i na mortalitet se moraju uzeti u obzir. Pored kliničkih karakteristika bolesnika koje utiču na krvarenje i mortalitet, ne sme se zanemariti ni vrsta i doze antiagregacione i antikoagulantne terapije koju bolesnici primaju, a koja takođe utiče na pojavu krvarenja. O ovome će detaljnije biti reči u narednim odeljcima.

Uprkos varijacijama u incidenciji i definiciji krvarenja između studija, odmakla životna dob, ženski pol, niska telesna težina, korišćenje invazivnih procedura i

bubrežna insuficijencija su konzistentno pronalazeni kao nezavisni prediktori krvarenja u AKS i PCI (Tabela 56). Odmakla starost je veoma jak prediktor krvarenja: u Grace registru koji pokriva itav spektar AKS, odnos šansi da bolesnik dobije veliko krvarenje pre otpusta raste za 30% po svakoj dekadi starosti. (OR 1,28; 95% CI 1,21-1,37) <sup>23,23</sup>. Hipoteti ko objašnjenje za to, jeste da sa staroš u, depoziti amiloida i kolagena u tunici mediji dovode do krtosti i propustljivosti krvnih sudova koji su u manjoj meri skloni konstrikciji, a više su skloni krvarenju. Žene u AKS tako e imaju tendenciju ka ve oju uestalosti krvarenja u pore enju sa muškarcima: u Grace registru, žene su imale 43% ve u verovatno u da razviju veliko intrahospitalno krvarenje u pore enju sa muškarcima (OR 1,43; 95% CI 1,23-1,66). <sup>23</sup> Ovaj povišeni rizik verovatno poti e od manje veli ine tela i veli ine krvnih sudova, smanjenog klirensa kreatinina (za datu težinu i vrednost kreatinina u serumu), ve u prevalencu komorbiditeta, ve eg rizika od predoziranja lekova <sup>64</sup>, i, možda, razlikama u farmakološkom odgovoru na antitrombotike u pore enju sa muškarcima <sup>65</sup>. Bubrežna funkcija tako e igra važnu ulogu u riziku od krvarenja: u savremenim registrima AKS, procenjeni rizik od velikog intrahospitalnog krvarenja se pove ava u proseku za 50% kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (OR 1,48; 95% CI 1,19-1,84) <sup>23</sup>. U post hoc analizi preko 34000 bolesnika uklju enih u studije sa NSTEMI AKS koji su pra eni do 12 meseci, odnos šansi za veliko krvarenje je iznosio 1,4 (95% CI 1,3-1,6) za svakih 1,13 mg/dL (ili 100 μmol/L) porasta bazi nog kreatinina; zaista, serumski kreatinin i starost su bili najja i prediktori krvarenja <sup>23</sup>. Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom su u ve oji meri podložni predoziranju antitromboti nih lekova, ali tako e obi no imaju više odmaklu difuznu bolest arterija, pa su stoga skloniji ve im rizicima kako od tromboze, tako i od krvarenja.

Dodatno, pored navedenih klini kih faktora, genetski faktori tako e predisponiraju za krvarenje: kod pacijenata koji zapo inju varfarinsku th, nosioci citohroma P 450 (CYP) 29C varijante gena \*2 i\*3 i C1173T varijante vitamin K epoksid reduktaze kompleksa podjedinice 1, zahtevaju manje doze i eš e razvijaju INR 4 u pore enju sa onim bolesnicima koji nisu nosioci ovih gena <sup>66</sup>. Na isti na in, kod bolesnika le enih klopidogrelom, nosioci alela dobitka funkcije CYP2C19\*17 koja dovodi do povišenog nivoa aktivnog metabolita klopidogrela i ve e inhibicije trombocita, su povezani sa pove anom u estaloš u krvarenja bez pove anja efikasnosti <sup>67</sup>.

Prethodno postojeća anemija je snažan predisponirajući faktor za periproceduralno krvarenje u PCI. U Replac 1 i 2 studiji, jedna trećina bolesnika imala je prethodno postojeću anemiju. Iako je skorašnje veliko krvarenje bilo kriterijum za isključenje u studiji E. Nikolsky, koja je na bazi pacijenata iz Replac 2 studije razvila skor rizika za krvarenja, a njegovu validaciju sprovedla na pacijentima iz Replac 1 studije, bolesnici sa anemijom pre procedure su imali skoro dva puta veći rizik od krvarenja u poređenju sa bolesnicima bez preegzistirajuće anemije<sup>68</sup>. Gastrointestinalno krvarenje bilo je četiri puta češće kod bolesnika sa prethodno postojećom anemijom u poređenju sa bolesnicima bez prethodno postojeće anemije (0,8% prema 0,2%; p = 0,0001)<sup>68</sup>.

U prethodnoj udruženoj analizi četiri savremene PCI studije, niska telesna težina bila je obrnuto proporcionalno povezana sa krvarenjem, a veće doze nefrakcionisanog heparina, prilagođene telesnoj težini, su bile nezavisno povezane sa višim stopama krvarenja<sup>69</sup>. Veća stopa vaskularnih komplikacija kod bolesnika sa nižom telesnom masom može da objasni povezanost između mršavog telesnog habitusa i rizika od krvarenja<sup>70</sup>.

Vrsta antitrombotične terapije takođe utiče na pojavu krvarenja. Pokazano je da upotreba GP IIb/IIIa inhibitora povećava stopu krvarenja uprkos smanjenim dozama nefrakcionisanog heparina prilagođenih telesnoj težini i ranom nastupanju vaskularnih košuljica<sup>71 72 73 74</sup>. Primanje niskomolekularnog heparina unutar 48h pre PCI povećalo je rizik od krvarenja<sup>68</sup>. Iako je davanje niskomolekularnog heparina na 8h pre (Replac 1 studija) i na 12h pre (Replac 2 studija) bio kriterijum za isključenje u ovim studijama, primanje niskomolekularnog heparina unutar 48h pre PCI je takođe bilo prediktor velikog krvarenja u ovoj studiji<sup>68</sup>. Iako spekulativna, rezidualna anti-Xa aktivnost izazvana davanjem niskomolekularnog heparina unutar 48h pre PCI mogla je da doprinese povećanoj stopi krvarenja u ovim kliničkim okolnostima<sup>75</sup>. Povišen rizik od krvarenja može takođe biti prouzrokovan prelaskom pacijenata sa jedne na drugu vrstu antikoagulantne terapije<sup>76</sup>.

Upotreba intraaortne balon pumpe (IABP) bila je najjači prediktor krvarenja u studiji E. Nikolsky<sup>68</sup>. Upotreba najmanjeg mogućeg dijametra vaskularne košuljice, kao i uklanjanje IABP što je pre moguće, može da smanji rizik od krvarenja iz mesta pristupa<sup>77</sup>.

U našoj studiji odmakla životna dob se nije statistički značajno razlikovala u grupi sa i bez krvarenja, mada je grupa sa svim krvarenjima i grupa BARC 3 krvarenjima bila prosečno starija u odnosu na grupu bez ovih krvarenja. Nedostizanje statistički značajne razlike kada je u pogledu starost bolesnika u našem radu, objašnjava se samom pretežno elektivnom prirodom naše populacije u kojoj dominiraju blaga (BARC 2) krvarenja dok je mali broj težih (BARC 3) krvarenja. Ženski pol je u našoj studiji snažan prediktor svih i blagih krvarenja, ovi rezultati su u skladu sa gore navednim podacima iz literature. Zapravo, ženski pol je i najjači prediktor svih krvarenja u univarijantnoj Cox-ovoj analizi u našoj studiji. Kada su u pitanju teška (BARC 3) krvarenja, obzirom na njihov veoma mali broj u našoj studiji, razlike u pogledu distribucije po polu ne dostižu statističku značajnost. Niska telesna težina je i u našoj studiji bila statistički značajno niža kod blagih (BARC 2) krvarenja, dok kod BARC 3 krvarenja, obzirom na njihov mali broj, nije dostigla statistički značajnu razliku između grupa sa i bez krvarenja. Bubrežna insuficijencija u našoj studiji nije imala uticaj na krvarenja. Ovo se objašnjava činjenicom da je

**Tabela 56: Prediktori krvarenja u AKS\***

Varijabla	OR	95% CI	p
Starost (na svakih 10 godina)	1,28	1,21-1,37	0,0001
Ženski pol	1,43	1,23-1,66	0,0001
Istorija bubrežne insuficijencije	1,48	1,19-1,84	0,0004
Prethodno krvarenje	2,63	1,94-4,13	0,0001
Srednji arterijski pritisak (na 20mmHg porasta)	1,11	1,04-1,19	0,0016
Diuretici	1,69	1,44-1,99	0,0001
Samo niskomolekularni heparin	0,70	0,57-0,85	0,0003
Samo trombolitik	1,43	1,14-1,78	0,0017
I Ib/IIIa samo	1,93	1,59-2,35	0,0001
Trombolitik i Ib/IIIa	2,38	1,69-3,35	0,0001
i.v. inotropni agensi	2,06	1,69-2,50	0,0001
Drugi vazodilatatori	1,35	1,09-1,68	0,0068
Kateterizacija desnog srca	2,48	1,98-3,11	0,0001
PCI	1,63	1,36-1,94	0,0001

\* adaptirano iz Mosucci i sar., GRACE<sup>23</sup>

u stalnost bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom bila veoma niska, odnosno da je samo jedan bolesnik imao vrednost serumskog kreatinina preko 200  $\mu\text{mol/L}$ . Nijedan bolesnik u našoj studiji nije primao GP I Ib/IIIa inhibitore kao i niskomolekularni heparin a u našem radu je po protokolu niskomolekularni heparin obustavljan na 12h

pre procedure, što ne isključuje njegov uticaj unutar 48h pre procedure. IABP nije korišćena u našoj studiji.

Randomizovane studije u prefibrinolitici koje su provedene kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda su pokazale da su rizici od plućne embolije, šloga i reinfarkta smanjeni kod pacijenata koji su primali intravenski heparin obezbeđujući dokaze za primenu ove terapije kod bolesnika koji nisu kandidati za fibrinolitiku. Sa uvođenjem trombolitike, posebno nakon ISIS-2 studije<sup>78</sup>, koja je pokazala značajno smanjenje mortaliteta sa aspirinom i fibrinolitikom u poređenju sa samo aspirinom a posebno ukoliko nije primenjena niti jedna od ove dve terapije, došlo je do konfuzije u pogledu odnosa koristi i štete kod istovremene primene heparina. Ubrzo je pokazano da na svakih 1000 bolesnika sa STEMI, primena heparina sa aspirinom u poređenju sa isključivom primenom aspirina, sprečava 5 slučajeva smrti ( $p=0,03$ ) i 3 slučaja rekurentnog infarkta ( $p=0,04$ ), a povećava od 3 dodatna značajna krvarenja ( $p=0,001$ )<sup>79</sup>. Angiografski tromb pre ili nakon perkutane koronarne intervencije je snažan prediktor neuspeha procedure, naglog zatvaranja arterije i ishemijskih MACE. Antikoagulantni i antitrombocitni lekovi se rutinski koriste da bi se smanjio rizik od naglog zatvaranja arterije<sup>80</sup>. Nefrakcionirani heparin (Unfractionated heparin-UFH) je i danas najčešće korišćeni antikoagulant u PCI širom sveta. Sa hemijskog stanovišta, to je heterogena mešavina polisaharida sa molekulskom težinom od 3000 do 30000 Daltona. Monitoring njegovog efekta vrši se tokom intervencije pomoću aktiviranog vremena zgrušavanja (Activated clotting time - ACT). Doziranje intravenski ili intraarterijski davanog (UFH) iznosi između 100 i 70 i.j./kg u zavisnosti od toga da li se daje sam, ili zajedno sa IIb/IIIa inhibitorima. Prosečno optimalno intraproceduralno ACT iznosi 300-350 sekundi kada se koristi bez, i 200-250 sekundi kada se koristi zajedno sa IIb/IIIa inhibitorima<sup>81</sup>. Glavna komplikacija njegovog davanja jeste krvarenje koje je, opšte uzevši, proporcionalno zavisno od doze UFH, nivoa ACT i upotrebe pridružene antitrombocitne ili fibrinolitike. Osobe sa ranije pomenutim kliničkim faktorima rizika za krvarenje mogu zahtevati doze niže od standardnih. Druga reč, ali ponekada veoma ozbiljna pa i fatalna komplikacija jeste heparinom indukovana trombocitopenija (HIT), koja nije predmet ovog razmatranja. Jedna od važnih prednosti UFH, jeste mogućnost potpune reverzije njegovog efekta intravenskim davanjem protamin sulfata. UFH poseduje nekoliko ograničenja koja smanjuju njegovu efikasnost. Heparin katalizuje inaktivaciju

trombina i aktiviranog faktora Xa ali mora da se veže za antitrombin da bi ispoljio svoj efekat. Njegov antitrombinski efekat je ograničen zato što se on ne može vezivati za trombin vezan za fibrin u samom ugrušku<sup>82</sup>. Nadalje, UFH se neutralizuje od strane trombcitnog faktora 4 iz tromba bogatog trombocitima i inaktivira se fibrin 2 monomerima koji se formiraju usled dejstva trombina na fibrin. Njegovo vezivanje za proteine plazme, elije endotela i makrofage je varijabilno što vodi nepredvidivom antikoagulantnom efektu zbog manje količine leka koji je na raspolaganju za interakciju sa antitrombinom III, a poluvreme eliminacije UFH je kratko. Sledstveno, terapijske koncentracije heparina ne moraju da spreavaju uvećanje (propagaciju) tromba<sup>83</sup><sup>84</sup>. Dodatno, produžene infuzije heparina mogu dovesti do iscrpljivanja antitrombina III i potencijalno povećaju rizik od tromboze<sup>85</sup><sup>86</sup>. Zbog ovih nedostataka, razvijani su novi antikoagulatni lekovi koji se danas sve više koriste u PCI i AKS.

Niskomolekularni heparin (Low molecular weight heparin-LMWH) je homogeni glikozaminoglikan, molekulske težine 4000-6000 daltona, sa snažnim antikoagulantnim dejstvom. On poseduje nekoliko farmakokinetičkih osobina različitih od UFH, uključujući i u većoj meri predvidljiv antikoagulantni efekat, odsustvo inhibicije od strane trombcitnog faktora 4, odsustvo potrebe za monitoringom njegovog efekta i niži rizik od razvoja HIT. Za razliku od UFH, LMWH imaju manju antitrombinsku aktivnost, ne produžavaju aPTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme koje se koristi za monitoring UFH kada se on daje na odelenju van sale za kateterizaciju). Njegov osnovni mehanizam dejstva jeste inhibicija faktora Xa, odnosno inhibicija stvaranja trombina. Odsustvo potrebe za monitoringom i predvidljiv antikoagulantni efekat je baziran pre svega na malom vezivanju za proteine plazme, za razliku od UFH. Kada ipak, nastane potreba za njegovim monitoringom, kao što je to u slučaju postojanja bubrežne insuficijencije, niske (ispod 50kg) ili velike (iznad 80kg) telesne težine, može se odrediti njegova aktivnost putem određivanja nivoa antitela anti-Xa. Takođe, jedan od nedostataka ovog leka jeste nepostojanje odgovarajućeg antidota: protaminom se postiže samo parcijalna reverzija anti Xa aktivnosti, obzirom da on pre svega neutrališe antitrombinsku aktivnost. Izvedene su brojne studije poređenja LMWH sa UFH, koje su pokazale značajne prednosti u smislu lakšeg načina davanja (moguće je subkutano davanje) i odsustva potrebe za monitoringom, pre svega u konzervativnom lečenju

NSTEMI, STEMI, duboke venske tromboze i plućne embolije. Kada su u pitanju PCI, LMWH jeste pokazivao neinferiornost ali ne i superiornost u odnosu na UFH. Njegova 10-20 puta veća cena i danas je ograničavajući faktor za masovnu primenu u PCI. Tako je Synergy studija<sup>76</sup> poredila LMWH i UFH sa i bez IIb/IIIa inhibitora u NSTEMI AKS sa namerom da budu lečeni putem rane invazivne strategije i obuhvatila je ukupno preko 10 000 bolesnika. Gotovo polovina bolesnika u obe grupe lečena je putem PCI (47%). Primenjen je intrahospitalni mortalitet/nefatalni infarkt miokarda i intrahospitalna učestalost značajnog TIMI i GUSTO krvarenja. Nije dobijena statistički značajna razlika u pogledu učestalosti primarnog ishemijskog događaja 14% (696/4993) prema 14,5% (722/4985),  $p=NS$ , TIMI značajna krvarenja bila su češća u grupi sa Enoxaparinom, 9,1% vs 7,6%,  $p=0,008$  dok razlika u GUSTO teškim krvarenjima nije dostignuta, 2,7% vs 2,2%,  $p=0,08$ . Autori zaključuju da Enoxaparin nije bio superiorniji u odnosu na UFH u NSTEMI PCI ali nije bio ni inferiorniji u odnosu na UFH kod visokoriziranih bolesnika sa NSTEMI AKS. Prva velika randomizovana studija koja je pokazala prednost LMWH nad UFH u PCI jeste STEEPLE studija<sup>55</sup>. Preko 3500 bolesnika sa elektivnom PCI randomizovano je na dozu enoksaparina 0,5mg/kg i.v., enoksaparina 0,75mg/kg i.v. i UFH iv. prema kg TT i u zavisnosti od primanja IIb/IIIa inhibitora i vrednosti ACT. Autori su zaključili da doza od 0,5mg/kg značajno smanjuje učestalost svih i velikih krvarenja u poređenju sa UFH, da obe doze enoksaparina postižu ciljane nivoe antikoagulacije kod značajno većeg broja bolesnika u poređenju sa UFH. Doza od 0,75mg/kg postiže slične ukupne stope krvarenja kao i UFH, ali ima značajno manju stopu velikih krvarenja u poređenju sa UFH. Studija nije imala dovoljnu snagu da poredi efikasnost enoksaparina i UFH u pogledu smanjenja ishemijskih MACE. Meta analiza 13 randomizovanih studija koje su poredile intravensko davanje enoksaparina u PCI sa standardnim intravenskim davanjem UFH u PCI na ukupno 7318 bolesnika, pokazala je da je upotreba i.v. LMWH u poređenju sa UFH u PCI, povezana sa značajno nižom stopom krvarenja, OR 0.57; 95% CI 0.40-0.82;  $P=.002$ ; bez kompromitovanja tvrdih ishemijskih ciljnih događaja, odnosno uz istu antiishemijsku efikasnost: OR, 0.99; 95% CI, 0.79-1.24;  $P=0.93$ <sup>87</sup> Svoje mesto u PCI, LMWH su našli i u evropskim smernicama za lečenje AKS bez ST elevacije gde se preporučuje da ukoliko je bolesnik već lečen LMWH, nastavi da bude lečen istim antikoagulansom za vreme PCI. Menjanje vrste antikoagulansa za vreme PCI se ne preporučuje<sup>7</sup>. Preporučene doze kreću se od 0,5-1,0mg/kg i.v..

Ova grupa obuhvata polipeptidne inhibitore hirudin (rekombinovani hirudin-lepirudin), argatroban i bivalirudin (bivši hirulog). Hirudin i argatroban se koriste u le enju HIT koji zahtevaju antikoagulaciju. U PCI se koristi jedino Bivalirudin. On inaktivira cirkulišu i trombin i trombin vezan za ugrušak putem aktivnog mesta vezivanja, formiraju i visoko stabilne nekovalentne komplekse sa trombinom. Ne zahteva prisustvo antitrombina III i nije inhibiran trombocitnim faktorom 4. On se ne vezuje za proteine plazme, ima predvidiv antikoagulantni efekat i ne zahteva monitoring. Pored trombina, inaktivira i faktor Xa vezan za trombocite. U okolnostima PCI, ispitan je u 3 velike ve pomenute studije: REPLACE-2, ACUTY i HORIZONS-AMI. U sve 3 studije bivalirudin se pokazao kao lek koji izaziva manje krvarenja u pore enju sa kombinacijom UFH i IIB/IIIa inhibitora i to u svim klini kim kategorijama bolesnika-stabilnom anginom, NSTEMI i STEMI <sup>58 33 59</sup>. Njegov antisihemijski u inak bio je isti ili ak i bolji u pore enju sa UFH+IIB/IIIa inhibitorima. Glavni nedostatak ovog leka jeste njegova visoka cena, pa se retko koristi, posebno kada su evropski centri u pitanju. Na EUROPCR kongresu u Parizu 2013 godine, izneti su podaci iz švedskog SCAAR registra za NSTEMI PCI pacijente (N=55000), kojim je osporena ve a efikasnost bivalirudina u spre avanju krvarenja u odsustvu IIB/IIIa inhibitora i kod daleko ve e nego u prethodno pomenutim studijama, primene radijalnog pristupa (51%). Inspirisane ovim opservacionim podacima, pokrenute su dve nove studije koje e randomizovati PCI pacijenete na UFH i bivalirudin - Validate-Swedeheart koja planira ukupno 6000 bolesnika sa NSTEMI i STEMI i, Real-Swedeheart koja planira randomizaciju 3450 STEMI bolesnika na femoralni i radijalni pristup.

Ovo je pentasaharid, hemijski sintetisan analog peptida koji postoji prirodno, a koji se vezuje za antitrombin III i selektivno blokira faktor Xa, bez inhibicije trombina. Ne vezuje se za proteine plazme, nema potrebe za monitoringom, ima dugo poluvreme eliminacije (17-21h), što dozvoljava doziranje jednom dnevno. Nedostatak mu je nepostojanje antidota, što, obzirom na dugo poluvreme eliminacije može biti klini ki problem. Koristi se za prevenciju duboke venske tromboze i plu ne embolije, a ispitan je i u okolnostima PCI, gde se pokazao korisnim u smislu zna ajnog smanjenja incidence krvarenja. Obzirom na nešto slabiji antikoagulantni i antiishemijski u inak, u PCI je kada se koristi ovaj lek, potrebno dodati i manju dozu heparina i.v.. Ovaj lek ispitan je u AKS populaciji u studiji OASIS-5 <sup>88</sup> i OASIS-6 <sup>89</sup>.



U OASIS-5 studiji kod bolesnika sa NSTEMI, Fondaparinux nije bio inferiorniji u pore enju sa enoksaparinom u pogledu smanjenja ishemijskih MACE, a nakon 9 dana, zna ajno je smanjivao stopu krvarenja. U OASIS-6 studiji Fondaparinux je u pore enju sa Enoksaparinom zna ajno smanjivao mortalitet bez pove anja krvarenja, posebno kod onih bolesnika sa STEMI, koji su le eni konzervativno.

Oralna antitrombocitna terapija je kamen temeljac farmakoterapije za vreme PCI. Aspirin nakon POBA-e i aspirin i klopidogrel nakon ugra enog stenta predstavljaju standardni terapijski režim u uslovima perkutanih koronarnih intervencija. Poslednjih godina, došlo je do razvoja novih antitrombocitnih lekova koji za sada imaju svoje mesto u perkutanim intervencijama u AKS.

Aspirin je inhibitor enzima ciklooksigenaze-1 što dovodi do njene ireverzibilne inaktivacije i posledno, spre avanja oksigenacije arahidonske kiseline u prostaglandin G2 (PG2). Kako ovaj prostaglandin katalizira sintetazu trombokšana A2 (TXA2), dolazi do inhibicije sinteze ovog snažnog medijatora agregacije trombocita i vazokonstriktora. U ve im dozama, više od 300mg, aspirin koji nakon hidrolize daje acetil grupe sa kratkim (oko 20 minuta) poluživotom, inhibira ciklooksigenazu-2 i samim tim inhibira sintezu prostaglandina H2 koji vrši katalizaciju enzima PGI sintetaze koja dovodi do stvaranja prostaciklina PGI 2 u elijama endotela koji ima inhibitorna svojstva na trombocite i vazodilatatorna na zid krvnog suda. Tako aspirin istovremeno ima i anti- i pro-agregaciona svojstva, ali, in vivo u manjim dozama, se predominantno ispoljavaju antiagregaciona (antitrombocitna) svojstva. Aktivacija COX-2 dovodi i do stvaranja TXA2 i stvaranja citoprotektivnog PGE2. Ovo je objašnjenje za efikasniji antiishemijski u inak manjih doza (do 100mg) aspirina. U ve im dozama, inhibira se i COX-2, pa se potencira toksi ni efekat na sluznicu gornjeg gastrointestinalnog trakta, smanjuje ili, u najmanju ruku ne pove ava, antitrombocitni efekat, a poja ava antiinflamatorni efekat. Najverovatnije je da postoje i drugi antitrombocitni mehanizmi dejstva aspirina pored inhibicije TXA2 <sup>90</sup> <sup>91</sup>. Uprkos kratkom poluživotu od oko 20 minuta, antitrombocitni efekat aspirina traje 24-48h nakon jedne oralne doze, što je odraz ireverzibilne COX-1 inhibicije <sup>92</sup>. Ovaj efekat traje oko 7-10 dana koliki je i životni vek trombocita. Preproceduralni aspirin smanjuje rizik od naglog zatvaranja koronarne arterije za 50-75% i predstavlja standardnu th za sve koronarne interventne

procedure<sup>93 94</sup>. Drugi korisni efekti uključuju prevenciju koronarne bolesti i šloga, bolji ishod kod hronične stabilne angine, nestabilne angine i akutnog infarkta miokarda<sup>95 96 97 98 99</sup>, kao i održavanje prolaznosti venskih graftova nakon koronarne bajpas hirurgije<sup>100</sup>. Aspirin povećava rizik od krvarenja<sup>101 102</sup> i nema uticaja na pojavu restenoze<sup>103</sup>. Ta optimalna doza aspirina nije poznata, ali su male doze (75-100mg) efikasnije u inhibiciji sinteze tromboksana, a istovremeno imaju manje izražen toksični efekat na sluznicu želuca. Aspirin treba uzeti najmanje jedan dan pre PCI i nastaviti ga doživotno. U hitnim situacijama akutnog koronarnog sindroma, kada je potrebna brza saturacija i brzi antitrombotični efekat, preporučuje se udarna doza od 150-300mg, zatim doza održavanja od 75-100mg dnevno<sup>6</sup>. Mehanizam toksičnog prohemoragijskog efekta na sluznicu želuca je dvojak: sa jedne strane on je prouzrokovan direktnom inhibicijom funkcije trombocita preko inhibicije sinteze TXA<sub>2</sub>, a sa druge, smanjenjem citoprotektivnog efekta elija mukoze želuca koji se odvija preko prostaglandina PGE<sub>2</sub>, čija je sinteza pod uticajem aspirina takođe smanjena<sup>104</sup>. Aspirin ne sprečava agregaciju trombocita uzrokovanu trombinom, kateholaminima, adenozin-difosfatom (ADP), serotoninom ili silama smicanja. Ovi nedostaci mogu delimično objasniti perzistentno stvaranje trombina i aktivaciju trombocita kod nekih bolesnika uprkos primanju terapijskih doza aspirina i heparina.

Nažalost, ova protrombotička stanja su teška za otkrivanje u rutinskim kliničkim okolnostima. U novije vreme brojne studije pokazuju da je 8-12% bolesnika sa koronarnom bolešću u mogu biti nereaktivni na antiagregacione efekte aspirina<sup>105 106 107</sup>. Novi prirodnici funkcionalni testovi omogućavaju otkrivanje bolesnika koji nemaju odgovarajući i terapijski odgovor na aspirin.

Tiklopidin i klopido­grel su hemijski strukturno slični tienopiridini koji blokiraju aktivaciju trombocita zavisnu od ADP-a. Oni inhibiraju aktivaciju trombocita u odgovoru na kolagen, trombin i silu smicanja putem kojim se ADP mehanizama amplifikacije za aktivaciju trombocita. Tienopiridini su efikasniji od aspirina u inhibiciji aktivacije trombocita zavisne od sila smicanja, važnog mehanizma endovaskularne tromboze u koronarnoj bolesti<sup>108</sup>. Oba leka nakon ingestije zahtevaju modifikaciju u aktivni metabolit. Zbog ove osobine imaju relativno spor početak dejstva koji se može donekle ubrzati povećanjem doze. Oba leka ireverzibilno blokiraju ADP receptor i njihovo dejstvo traje koliko i vek

trombocita, 7-10 dana. Nakon prestanka uzimanja ovih lekova, njihov efekat traje još 4-8 dana.

Tiklopidin ima sporiji po etak dejstva u odnosu na klopidogrel. U randomizovanoj PTCA studiji, tiklopidin 250mg/12h je rezultirao manjim brojem ishemijskih komplikacija u pore enju sa aspirinom i dipiridamolom (2% vs 5%)<sup>103</sup>. Nekoliko drugih studija je pokazalo superiornost istovremenog davanja aspirina i tiklopidina u pore enju sa aspirinom i varfarinom u smanjivanju ishemijskih i hemoragijskih komplikacija nakon stentiranja ( STARS<sup>109</sup>, ISAR<sup>110 111</sup>, FANTASTIC<sup>112</sup>, MATTIS<sup>113</sup>). Tiklopidin je pokazao da smanjuje rizik od smrti i nefatalnog infarkta u nestabilnoj angini<sup>114</sup>, spre ava šlog kod pacijenata sa TIA<sup>115</sup>, a koriš en je i kod pacijenata koji ne tolerišu ili su alergični na aspirin. Kod pacijenata sa koronarnom boleš u kombinacija aspirina 50mg/dan i tiklopidina 2x250mg/dan je pokazala sinergisti ku inhibiciju trombocita<sup>116</sup>. Tiklopidin se daje u dozi od 2x250mg dnevno najmanje 3 dana pre intervencije da bi se maksimalizovao antitrombocitni efekat. Po etak dejstva nastupa nakon 48-72 sata, a puni antitrombocitni efekat je vidljiv nakon 5-7 dana. Peroralna udarna doza od 2x500mg/dan u toku 48 sati može ubrzati antitrombocitni efekat<sup>117</sup> i pružiti izvesnu korist u hitnim slu ajevima. Nakon prekida uzimanja tiklopidina, antitrombocitno delovanje prestaje nakon jedne do dve nedelje<sup>118</sup>. Reverzibilna neutropenija je važno neželjeno dejstvo tiklopidina. Ona se javlja u 0,5-2% slu ajeva nakon 4 nedelje upotrebe leka<sup>119 120</sup>. Provere kompletne krvne slike savetuju se na svake 2-4 nedelje za vreme prvih nekoliko meseci terapije. Registrovani su sporadni slu ajevi trombotičke trombotopenijske purpore (TTP) sa procenjenom incidencom od oko 0,02%, ve ina slu ajeva se javlja u tre oj ili etvrtoj nedelji terapije. Mu nina, povra anje i dijareja su este, i mogu se smanjiti kada se tiklopidin uzima sa jelom; kožni osip i povišene transaminaze su retke. Dugotrajno uzimanje tiklopidina snižava fibrinogen u plazmi i pove ava nivo holesterola, ali kliničke konsekvence ovih efekata nisu poznate.

Klopidogrel je tienopiridin analogan tiklopidinu koji blokira ADP-om indukovanu aktivaciju trombocita ireverzibilno modifikuju i ADP receptor na trombocitima. U pore enju sa tiklopidinom, klopidogrel ima duže trajanje dejstva, brži nastanak dejstva, a re e se javljaju i neželjena hematološka dejstva.<sup>121 122</sup>  
<sup>123 124</sup>. Kod više od 19000 pacijenata randomizovanih u CAPRIE<sup>124</sup>, nije bilo razlike u neutropeniji. U ovoj jedinoj velikoj studiji faze 3 ispitivanja ovog leka, koja

je direktno poredila aspirin 325mg i klopidogrel 75mg, ovaj poslednji se pokazao kao nešto efikasniji, posebno u podgrupi bolesnika sa simptomatskom perifernom boleš u gde je bio efikasniji od aspirina u prevenciji vaskularnih doga aja. Pored ovoga, grupa na klopidogrelu je imala visoko statisti ki zna ajno manje krvarenja u odnosu na grupu koja je primala aspirin. U randomizovanoj CLASSICS studiji na 1020 pacijenata sa elektivnom PCI, klopidogrel je bio bolje tolerisan u pore enju sa tiklopidinom, bez kompromitacije klini ke efikasnosti <sup>125</sup>. Sa vremenom je klopidogrel potisnuo tiklopidin zbog njegovog boljeg sigurnosnog profila. Kombinacija aspirina i klopidogrela u pore enju sa samo aspirinom u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije je evaluirana u CURE <sup>9</sup> i PCI-CURE <sup>13</sup> studiji. U CURE studiji 12562 bolesnika sa nestabilnom anginom ili akutnim infarktom bez ST elevacije su randomizovani na aspirin (75-325mg/dan) ili aspirin plus klopidogrel (300mg udarna doza a zatim doza održavanja od 75mg/dan) u trajanju od 3-12 meseci (prose no 9 meseci). Grupa sa klopidogrelom je imala 20% redukciju kombinovanog ishemijskog doga aja (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt i šlog): 9,3% prema 11,5%, p=0,00005. Korist se videla u prvih 30 dana, i rasla je dalje nakon 30 dana, ukazuju i na zna aj dugoro ne dvojne antiagregacione th nakon AKS. Iako je grupa sa klopidogrelom imala za 1% ve u stopu krvarenja, ona su uspešno rešavana pomo u transfuzija i nije bilo zna ajne razlike u pogledu u estalosti fatalnih krvarenja. Ovi rezultati potvr eni su i u PCI-CURE podstudiji, koja je obuhvatila 2658 pacijenata iz CURE studije koji su bili le eni putem PCI. Izvršeno je ujedna avanje grupa sa i bez klopidogrela, da bi se isklju ila pristrasnost u selekciji pacijenata za PCI. I ova studija je potvrdila da pacijenti sa AKS koji se podvrgavaju PCI, imaju manje ishemijskih doga aja nakon 30 dana (35% redukcija rizika od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta i urgentne revaskularizacije, p=0,01) i dugoro no, nakon 8 meseci, ukoliko se podvrgnu dvojnoj antiagregacionoj th sa aspirinom i klopidogrelom uz prethodnu udarnu dozu od 300mg i dozu održavanja od 75mg/dan. Pokazan je zna aj dugoro ne DAPT sa pomenuta dva leka: nakon 8 meseci, bolesnici u klopidogrel + aspirin grupi su imali zna ajno manje ishemijskih MACE (28% redukcija kardiovaskularne smrti i nefatalnog infarkta miokarda, p=0,03), a bili su bez razlike u u estalosti krvarenja u pore enju sa samo aspirinom kako nakon 30 dana, tako i do kraja klini kog pra enja (prose no 8 meseci). Korist od davanja DAPT sa aspirinom i klopidogrelom pokazana je i kod pacijenata sa STEMI le enih konzervativno <sup>126</sup> i kod pacijenata sa elektivnom PCI <sup>127</sup>. Oralna dnevna doza

klopidogrela iznosi 75mg/dan. Puni antitrombocitni učinak se postiže za 5 dana. Udarana doza od 300mg je korištena u studijama CLASSICS, CREDO I CURE. Posljednjih godina, posebno u AKS i STEMI, kada je potreban brz antitrombocitni efekat, više studija je pokazalo korist od udarne doze od 600mg, koja je, posebno u STEMI povezana sa manjom veličinom infarkta<sup>128</sup>. Klopidogrel se može bolje podnositi nego aspirin. Najčešći i neželjeni efekti<sup>124</sup> uključuju purpuru (5%), dijareju (4%), osip (4%) i pruritus (3%). Klopidogrel nije povezan sa povišenim rizikom od neutropenije i rutinsko hematološko praćenje nije potrebno za pacijente na dugotrajnoj terapiji. Jedan izveštaj<sup>129</sup> je dokumentovao 11 slučajeva sumnje na TTP kod 3 miliona pacijenata podvrgnutih terapiji klopidogrelom, iako je incidenca TTP značajno niža od one povezano sa tiklopidinom<sup>130</sup>. Određeni broj bolesnika na kombinovanoj terapiji aspirinom i klopidogrelom koji se podvrgava CABG može biti izložen povećanom riziku od krvarenja. Preporuka je, da se kod ovih bolesnika klopidogrel ukine na 5 dana pre planiranog termina operacije. Ukoliko se radi o urgentnoj situaciji, testovi funkcije trombocita mogu biti od koristi da bi se procenio stepen inhibicije funkcije trombocita. Bolesnici sa preteranom inhibicijom su pod povišenim rizikom od krvarenja i oni zahtevaju posebne mere prevencije krvarenja. Sa druge strane pak, bolesnici koji su rezistentni na klopidogrel, nisu pod rizikom od krvarenja<sup>131</sup>. Naši rezultati potvrđuju ove nalaze, i mi ih koristimo na Institutu Dedinje, kada je reč o bolesnicima na klopidogrelu koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji na otvorenom srcu. Bolesnici rezistentni na klopidogrel mogu odmah ići na bajpas operaciju, bez prekida klopidogrela na 5 dana pre planiranog termina operacije. Saznanje da rezistentni bolesnici ne krvare i da su testovi funkcije trombocita korisni za procenu rizika od krvarenja i određivanja termina operacije u ovoj posebnoj grupi bolesnika, sadržano je i u ažuriranim američkim smernicama Udruženja Torakalnih Hirurga iz 2012-te godine<sup>132</sup>, gde testovi funkcije trombocita imaju klasu IIb preporuka za pomoć u određivanju termina operacije. Ukoliko se daje istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili varfarinom, potreban je oprez obzirom na povišen rizik od krvarenja. Od pre 10 godina datiraju prva zapažanja da izvestan broj bolesnika koji prima terapijske doze klopidogrela, nema odgovarajući odgovor u smislu antitrombocitnog delovanja ovog leka. Ovakvi bolesnici su već nakon PCI imali subakutnu trombozu stenta i infarkt miokarda i nazvani su neresponderima ili rezistentnim pacijentima na klopidogrel. Korišteni su različiti testovi za merenje funkcije trombocita koji se međusobno ne

poklapaju, ali postoji konzistencija nalaza da je nereagovanje na klopidogrel, odnosno hiperreaktivnost trombocita pod terapijom klopidogrelom, udružena sa vešćom u estaloš u tromboti nih ishemijskih koronarnih događaja. Danas se smatra da se rezistencija na klopidogrel javlja kod oko 30%-40% svih bolesnika koji primaju ovaj lek. Kliničke manifestacije se ne javljaju kod svih non-respondera, ali su vešće kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI u AKS<sup>133</sup>, kod dijabetičara, i bolesnika sa drugim oboljenjima sa hroničnom inflamacijom, za koje su brojne studije pokazale povezanost sa trombozom stenta, reinfarktom i povišenim mortalitetom<sup>134 135 4</sup>  
<sup>136 137</sup>. Pored drugih nedostataka, ovo je glavni razlog razvoja novih antitrombotičnih lekova o kojima će biti reči u sledećim poglavljima.

Prasugrel je najnoviji lek iz grupe tienopiridina koji takođe ireverzibilno blokira ADP receptor. Razvijen je kao posledica opažanja da i pored uzimanja klasične DAPT aspirinom i klopidogrelom, izvesan broj bolesnika sa PCI, pre svega u AKS PCI, i dalje ima povećanu uestalost tromboti nih ishemijskih događaja. Pomenuta raširena rezistencija na klopidogrel, njegov spor početak i prestanak dejstva, interindividualna varijabilnost odgovora, zavisna pre svega, od genetskih polimorfizama jetrenih enzima koji učestvuju u metabolizmu klopidogrela, odnosno u njegovoj dvoetačnoj hidrolizi, moguće interakcija sa drugim lekovima kao što su inhibitori protonске pumpe, koji teoretski mogu smanjiti antitrombotični efekat klopidogrela, što klinički nije dokazano, razlozi su za razvoj novih blokatora ADP-receptora. Prasugrel u jednoj oralnoj dozi ima 10 puta jači antiagregacioni efekat u odnosu na klopidogrel i 100 puta jači efekat u odnosu na tiklopidin. Ovaj efekat je dozno zavisian. Kao i klopidogrel, i prasugrel zahteva konverziju u aktivni metabolit u jetri, ali je u procesu njegove aktivacije uključeno mnogo manji broj enzima i njegova hidroliza se odvija samo u jednoj etapi, pa je stoga efikasnija i brža<sup>138</sup>. Antiagregacioni efekti jedne doze prasugrela su vidljivi nakon 30 minuta, a traju 72 sata, što odražava brz početak i dugo trajanje dejstva. Veći stepen inhibicije trombocita je potvrđen kod bolesnika sa koronarnom bolešću<sup>139</sup>. TRITON TIMI-38<sup>10</sup> je studija faze III ispitivanja leka CS – 747 (Prasugrel) koja je obuhvatila ukupno 13608 od kojih su 26% STEMI bolesnici a 74% NAP/NSTEMI bolesnici. PCI je izvedena kod ukupno 99% pacijenata, a samo 1% je podvrgnuto hirurškoj revaskularizaciji. U ovoj studiji, bolesnici sa umerenim i visokoriziknim AKS su randomizovani na prasugrel (udarna doza 60mg i doza održavanja od 10mg) i

klopidogrel (udarna doza 300mg i doza održavanja 75mg). Primarni cilj studije u smislu efikasnosti je bio kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt i nefatalni šlog. Glavni sigurnosni cilj studije bio je krvarenje. Bolesnici su ukupno praćeni 15 meseci. Grupa na prasugrelu je imala značajno manje kombinovanih ishemijskih događaja u poređenju sa grupom sa klopidogrelom: 9,9% prema 12,1%, HR 0,81 (CI 0,73-0,90),  $p=0,001$ ; redukcija rizika za 19%. Grupa sa prasugrelom imala je i nižu stopu infarkta miokarda 7,4% prema 9,7%,  $p<0,001$ ; urgentne revaskularizacije ciljnog krvnog suda: 2,5% prema 3,7%,  $p<0,001$ ; i tromboze stenta: 1,1% prema 2,4%,  $p<0,001$ ). Značajno krvarenje je registrovano kod 2,4% bolesnika u grupi sa prasugrelom u poređenju sa 1,8% bolesnika koji su primali klopidogrel: HR 1,32 (CI 1,03-1,68),  $p=0,03$ . Životno ugrožavajuća krvarenja su takođe bila češća u grupi na prasugrelu: 1,4% prema 0,9%,  $p=0,01$ ; uključujući i nefatalno krvarenje: 1,1% prema 0,9%, HR 1,25,  $p=0,23$  i fatalno krvarenje: 0,4% prema 0,1%,  $p=0,002$ . Krvarenja su bila češća u grupi sa prethodnom TIA ili šlogom, kod pacijenata preko 75 godina starosti, i kod bolesnika sa telesnom masom ispod 60kg. Kada se posmatra ukupna korist ili šteta od upotrebe prasugrela u poređenju sa klopidogrelom sa nekim od navedenih faktora rizika za krvarenje dobijamo da su bolesnici sa prethodnim TIA/šlogom imali ukupnu štetu od prasugrela (HR 1.54; CI, 1.02-2.32;  $p=0.04$ ); pacijenti iznad 75 godina starosti nisu imali koristi od prasugrela (HR 0.99; CI, 0.81-1.21;  $p=0.92$ ); pacijenti sa telesnom težinom  $<60$ kg nisu imali koristi od prasugrela (HR 1.03; CI, 0.69-1.53;  $p=0.89$ ). Posebnu korist imala je podgrupa pacijenata sa dijabetesom kod koje je smanjenje kombinovanog ishemijskog događaja bilo veće nego u celoj populaciji (12,2% prasugrel prema 17% klopidogrel grupa, HR 0,71;  $p<0,001$ ; redukcija rizika za 30%), a da nije bilo značajne razlike u pogledu učestalosti značajnih krvarenja (2,5% prema 2,6%,  $p=NS$ ). Autori zaključuju da je prasugrel kod bolesnika sa AKS koji se podvrgavaju PCI bio povezan sa značajno manjom učestalošću ishemijskih događaja, uključujući i trombozu stenta, ali sa povećanim rizikom od krvarenja, uključujući i fatalna krvarenja. Ukupan mortalitet se nije značajno razlikovao između grupa. PRINCIPLE-TIMI 44<sup>140</sup> je bila randomizovana duplo slepa studija koja je poredila udarnu dozu prasugrela od 60mg sa duplom udarnom dozom klopidogrela od 600mg i dozu održavanja prasugrela od 10mg sa duplom dozom održavanja od 150 mg. Primarni cilj za poređenje udarnih doza bila je inhibicija aktivnosti trombocita (IPA) sa 20  $\mu$ mol/l ADP nakon 6h koja je bila značajno viša u grupi sa prasugrelom:  $74.8\pm 13.0\%$  prema  $31.8\pm 21.1\%$ ,  $P<0.0001$ . IPA nakon 14 dana za doze održavanja je takođe bila

zna ajno viša u grupi sa prasugrelom:  $61.3 \pm 17.8\%$  prema  $46.1 \pm 21.3\%$ ;  $P < 0.0001$ . Zna ajne razlike u IPA javile su se nakon 30 minuta i perzistirale u svim vremenskim ta kama. Autori zaklju uju da je udarna doza prasugrela postizala zna ajno ve u inhibiciju funkcije trombocite u pore enju sa duplom udarnom dozom klopido grela od 600mg, i da je udarna doza prasugrela od 10mg postigla zna ajno ve u IPA u pore enju sa duplom dozom održavanja klopido grela od 150mg.

Tikagrelor (AZD6140) je reverzibilni direktni inhibitor ADP receptora sa bržim po etkom delovanja i snažnijom inhibicijom trombocita u odnosu na klopido grel. On je kompetitivni inhbitor ADP receptora. PLATO <sup>19</sup> je studija faze III ispitivanja ovog leka. Radi se o multicentri noj, duplo slepoj, randomizovanoj studiji koja je poredila tikagrelor (udarna doza od 180mg a zatim 2x90mg/dan) i klopido grel (300mg do 600mg udarna doza, a zatim 75mg/dan) za prevenciju kardiovaskularnih doga aja kod 18624 bolesnika sa AKS sa i bez ST elevacije (STEMI 38%, NSTEMI 43%, NAP 17%). Putem PCI, le eno je 64% bolesnika, hirurškom revaskularizacijom (CABG) le eno je 10% pacijenata, a 26% pacijenata je le eno medikamentno. Nakon 12 meseci, primarni cilj studije, kombinovana kardiovaskularna smrt, infarkt i šlog se dogodio kod 9,8% bolesnika u grupi na tikagreloru u pore enju sa 11,7% u grupi na klopido grelu (HR 0,84; CI 0,77-0,92;  $p < 0,001$ ). Sekundarni ishemijski ciljevi su tako e bili manje u estali u grupi sa tikagrelorom: nefatalni infarkt miokarda (5,8% u grupi sa tikagrelorom prema 6,9% u grupi sa klopido grelom,  $p = 0,005$ ); i kardiovaskularna smrt (4,0% prema 5,1%,  $p = 0,001$ ); ali ne i sam šlog (1,5% prema 1,3%,  $p = 0,22$ ). Smrt iz bilo kog uzroka je tako e bila manja u grupi sa tikagrelorom (4,5 prema 5,9%,  $p < 0,001$ ). Grupa sa tikagrelorom je imala zna ajno manju u estalost definitivne tromboze stenta u pore enju sa klopido grel grupom: 1,3% prema 1,9%; HR 0,67 (CI 0,50-0,91),  $p = 0,009$ . Razlika je bila signifikantna kako u odnosu na udarnu dozu od 300mg, tako i u odnosu na udarnu dozu od 600mg klopido grela. Nije na ena zna ajna razlika izme u grupa na tikagreloru i klopido grelu u pogledu u estalosti zna ajnog krvarenja (11,6% i 11,2%,  $p = 0,43$ ), ali je tikagrelor bio povezan sa višom stopom zna ajnih nekardiohirurških krvarenja (4,5% prema 3,8%,  $p = 0,03$ ), uklju uju i više slu ajeva fatalnog intrakranijalnog krvarenja i manje slu ajeva drugih tipova fatalnih krvarenja. Neželjena dejstva tikagrelora uklju ivala su: dispneju, bradikardiju i reverzibilni porast mokra ne kisleine i kreatinina. Sva neželjena dejstva su bila tranzitorna i nisu zna ajno uticala na prekid terapije ovim



lekom. Grupe koje su imale ova neželjena dejstva su imale istu korist od tikagrelora kao i grupe bez neželjenih dejstava. Dispneja se naj češće javljala u prvoj nedelji lečenja, češće u grupi sa tikagrelorom u poređenju sa grupom na klopidogetrelu: 13,8% prema 7,8%,  $p < 0,001$ , ali bila je razlog za prekid sa tikagrelorom u svega 0,9% slučajeva. Holterom detektovane ventrikularne pauze bile su značajno češće u prvoj nedelji lečenja (5,8% prema 3,6%,  $p = 0,01$ ) ali nakon 30 dana, ove pauze su bile veoma retke, i retko su bile povezane sa simptomima. Razlike u smislu povećanih nivoa serumskog kreatinina i mokraćne kiseline u grupi sa tikagrelorom su bile značajne u toku lečenja, ali nakon mesec dana od prekida sa tikagrelorom, nivoi su se vraćali na normalan nivo i nisu se razlikovali u odnosu na grupu sa klopidogetrelom. Smatra se da tikagrelor utiče na smanjenje mortaliteta ne samo zbog svojih antiagregacionih efekata, već i zbog svojih posebnih hemijskih osobina, sličnih nukleotidu, odnosno adenzinu. Ova dejstva slična adenzinu, utiču na smanjenje pojave malignih ventrikularnih aritmija, a istovremeno su i odgovorne za pojavu blagih neželjenih efekata. Pokazano je i da genetski polimorfizam enzima jetre u smislu postojanja alela gubitka funkcije za enzim CYP2C19 nema uticaja na efikasnost tikagrelora u smislu smanjenja ishemijskih događaja u ovoj grupi bolesnika<sup>141</sup>. Takođe je pokazano da nema rasnih razlika u pogledu efikasnosti tikagrelora, a da je prvobitno uočena manja efikasnost tikagrelora u Severnoj Americi u poređenju sa Evropom izazvana višim prosečnim dozama aspirina (325mg) koji se češće koristi u Americi<sup>142</sup>. Autori zaključuju da je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa ili bez ST-elevacije, lečenje tikagrelorom rezultiralo značajno manjom stopom kardiovaskularne smrti, infarkta i šloga, bez porasta ukupne stope krvarenja ali sa porastom stope krvarenja, nevezanih za PCI proceduru. Pored navedenog, tikagrelor je pokazao antiishemijsku prednost i kod bolesnika sa AKS, lečenih medikamentno

143

Oba leka, i prasugrel i tikagrelor, posle objavljivanja rezultata faze III njihovog ispitivanja, veoma brzo su našla istaknuto mesto u evropskim ali ne i američkim smernicama za lečenje akutnog koronarnog sindroma sa<sup>6</sup> i bez ST-elevacije<sup>7</sup>. U obe evropske preporuke, daje se prednost prasugrelu ili tikagreloru (IB preporuka) u odnosu na klopidogetrel (IA preporuka), ukoliko nema kontraindikacija za

njihovo, davanje, pre svega ukoliko nema povišenog rizika od krvarenja. Sva 3 leka daju se u kombinaciji sa aspirinom a u sklopu DAT. Američke smernice za sada podjednako tretiraju sva 3 inhibitora ADP receptora.

Prasugrel ima prednosti kod poznate koronarne anatomije, može se davati samo nakon koronarografije ili kada se u istom aktu radi i primarna PCI. Ima prednost u STEMI AKS i trombozi stenta, kod dijabetičara i pacijenata ispod 75 godina starosti. Kontraindikovano je kod starijih iznad 75 godina starosti, kod pacijenata sa prethodnim TIA/CVI i sa telesnom težinom ispod 60kg. Glavna korist prasugrela je u smanjivanju učestalosti reinfarkta (tromboze stenta)

Tikagrelor ima prednost u NSTEMI AKS, kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa AKS planiranim za medikamentni tretman, kod pacijenata kod kojih se nakon AKS planira kardiohirurška ili neka druga, nekardiohirurška operacija. Tako je efikasan ali u manjoj meri nego prasugrel, u trombozi stenta i može se dati kod bolesnika sa prethodnim TIA/ishemijskim CVI, ali ne i sa hemoragijskim CVI. Rizik od krvarenja sa tikagrelorom je lako povišen u odnosu na klopido­gre­rel, ali je manji u odnosu na prasugrel. Glavna prednost tikagrelora se sastoji u smanjivanju mortaliteta.

Kangrelor je ATP analog molekulske težine 800 daltona koji je direktan reverzibilni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora. Daje se parenteralno, dovodi do brze inhibicije (>90%) aktivnosti trombocita u roku od nekoliko minuta, ima kratak poluživot od 3-5 minuta i brz prestanak dejstva sa potpunim oporavkom funkcije trombocita za manje od 60 minuta. Lek se daje intravenski u bolusu neposredno pre intervencije a u nastavku kontinuirano i.v. infuzija u toku naredna 2-4 sata. Nastavlja se sa peroralnom udarnom dozom klopido­gre­rela od 300 ili 600mg a zatim uobičajenom standardnom dozom održavanja klopido­gre­rela od 75mg/dan. Izvedene su ukupno 3 studije sa ovim lekom: CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM i CHAMPION-PHOENIX. Prve dve studije nisu pokazale prednost u odnosu na klopido­gre­rel. Međutim, poslednja studija i analiza sve 3 studije zajedno<sup>144</sup>, pokazala je jasnu prednost ovog leka nad klopido­gre­relom. U zajednici koja je randomizovana, duplo slepoj analizi sve 3 studije, analizirano je ukupno 24910 pacijenata sa STEMI (11,6%), NONSTEMI (57,4%) i stabilnom koronarnom bolešću (31%) na pojavu kombinovanog primarnog neželjenog događaja (kardiovaskularna smrt, infarkt

miokarda, revaskularizacije vo ene ishemijom) i sekundarnog doga aja-tromboze stenta, nakon 48h. Ukupna dužina pra enja bila je 30 dana. Primarni bezbednosni cilj studije bilo je GUSTO teško i životno ugrožavaju e krvarenje nakon 48 sati. Kangrelor je smanjivao šansu za primarni cilj za 19%: 3,8% prema 4,7% u odnosu na klopido grel, OR 0,81; CI 0,71-0,91; p=0,0007. Smanjenje u estalosti tromboze stenta nakon 48 sati iznosilo je 41% u odnosu na klopido grel: 0,5% prema 0,8%, OR 0,59; CI 0,43-0,80), p=0,0008. Rezultati su bili konzistentni u svakoj studiji i podgrupi. Nije bilo razlike u pogledu u estalosti teških i životno ugrožavaju ih krvarenja: 0,2% u obe grupe, niti u pogledu u estalosti umerenih krvarenja (0,6% prema 0,4%), ali je bilo više blagih krvarenja u kangrelor grupi: 16,8% prema 13%, p<0,0001. Zaklju eno je da kangrelor smanjuje periproceduralne tromboti ne kmplikacije po ceni pove anog krvarenja. Lek bi mogao na i primenu kod visokorizi nih bolesnika za krvarenje, intubiranih i u kardiogenom šoku. Budu nost e pokazati da li e ovaj lek zaživeti u široj klini koj praksi.

Elinogrel je jedini potpuno reverzibilni i kompetitivni antagonista ADP receptora. Deluje direktno, nije potreban nikakav metabolizam u jetri. Dostupan je i za intravensku i za peroralnu upotrebu, što omogu ava njegovu upotrebu i u akutnim i u hroni nim stanjima. Intravensko davanje dovodi do momentalne i gotovo maksimalne inhibicije aktivnosti trombocita. Lek ima poluživot od 12 sati. Nema ve eg CYP metabolizma, pa nema ni interakcije sa drugim lekovima (uklju uju i i PPI). Lek ima izbalansirani klirens pa se eliminiše u podjednakom stepenu (po 50%) preko jetre i preko bubrega. Lek je ispitivan u INNOVATE-PCI studiji (faza II) <sup>145</sup> iji su rezultati prezentovani 2010-te godine. U momentu pisanja ovog rada u toku je faza III ispitivanja ovog leka.

Aktivacija glikoproteinskog (GP) IIb/IIIa receptorskog kompleksa na površini trombocita predstavlja kona ni zajedni ki put agregacije trombocita i kriti an doga aj u arterijskoj trombozi. Pokazano je da snažni antagonisti IIb/IIIa receptora smanjuju u estalost neželjenih doga aja u itavom nizu interventnih i neinterventnih okolnosti i ranijih godina su bili u fokusu intenzivnih istraživanja. Abciximab je nekompetitivni antagosnista (monoklonsko antitelo) koje se vezuje za IIb/IIIa receptor u odnosu 1:1, izazivaju i konformacijske promene koje inaktiviraju njegovo mesto za vezivanje fibrinogena. Eptifibatid i tirofiban su kompetitivni antagonisti koji reverzibilno

inhibiraju vezivanje fibrinogena za IIb/IIIa receptor usled direktne interakcije sa njegovim RGD mestom vezivanja. Sa kliničkog stanovišta, nekompetitivni inhibitori (kao što je abciximab) imaju duži biološki poluživot, više ukrštene reaktivnosti sa drugim receptorima na površini ćelija i permanentnije se vezuju u pore enju sa kompetitivnim inhibitorima, što ima kliničke implikacije u vidu trajnije kliničke efikasnosti u smislu smanjenja ishemijskih komplikacija i smanjenja uestalosti restenoze (moguće zbog ukrštene reaktivnosti sa vitronektinskim receptorom). Sa druge strane, reverzibilni inhibitori IIb/IIIa su značajno jeftiniji, imaju daleko manje hemoragijskih komplikacija u odnosu na abciximab, i ne izazivaju trombocitopeniju. Brojne studije evaluirale su ove lekove u AKS i kao dodatnu terapiju u PCI.

Abciximab (ReoPro) je Fab fragment himeričkog monoklonskog antitela 7E3. Ovo antitelo blokira IIb/IIIa receptore trombocita, vitronektinske receptore (alfa v i beta 3) na glatkim mišićima i endotelnim ćelijama i Mac-1 receptore na leukocitima. Zahvaljujući tome, ovaj lek ispoljava antitrombotično, antiproliferativno (restenoza) i antiinflamatorno dejstvo. Inhibicija retrakcije ugruška, faktora XIII, PAI-I, odstranjivanje fibrinogena i prolongiranje ACT daju ovom leku jedinstvene dodatne antikoagulantne i trombolitičke aktivnosti. Ispitan je u mnogobrojnim randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama u PCI (EPIC<sup>146</sup>, EPILOG<sup>72</sup>, CAPTURE<sup>147</sup>), u akutnom IM (ADMIRAL<sup>148</sup>, RAPPORT<sup>149</sup>, CADILLAC<sup>150</sup>) i AKS (GUSTO-IV ACS<sup>151</sup>). Studije u PCI su dokazale da je najefikasnije doziranje ovog leka u smislu smanjenja ishemijskih događaja za vreme i nakon PCI, intravenozni bolus od 0,25mg/mg/min na 10 minuta pre procedure, praćeno kontinuiranom infuzijom 0,125mcg/kg/min do maksimuma od 10mcg/kg/min u toku 12 sati nakon intervencije. Studije u STEMI nisu pokazale dodatni antiishemijski učinak abciximaba pored PTCA i stentiranja ili trombolize, ili su pokazale protivne rezultate. Isto važi i za AKS, gde abciximab nije doneo dodatnu korist. TARGET<sup>152</sup> studija koja je direktno poredila abciximab i tirofiban je pokazala manju uestalost ishemijskih događaja u abciximab grupi nakon 30 dana: 6,0% prema 7,5%, p=0,037. EPISTENT<sup>73</sup> studija je pokazala angiografsko smanjenje restenoze kod dijabetičara. Konačno, jedna od važnih studija izvedenih u poslednjih nekoliko godina, a koja uključuje upotrebu abciximaba, jeste FINESSE. Ova randomizovana studija testirala je olakšanu primarnu PCI u STEMI i to reteplaza+abciximab pre sale, samo abciximab pre sale, u pore enju sa placebo (abciximab u sali zajedno sa primarnom PCI). Ni nakon

jednog, ni nakon 12 meseci nisu na ene zna ajne razlike u pogledu u estalosti kombinovanih ishemijskih ishoda. Naprotiv, grupa sa reteplazom i abciksimabom imala je ve u u estalost zna ajnih krvarenja <sup>153</sup>. Glavna ograni enje ovog leka predstavlja pre svega krvarenje, posebno ukoliko se pacijent nakon primanja ovog leka podvrgava hitnom CABG, zatim to su trombocitopenija, i potencijalne interakcije sa drugim antiagregacionim, antikoagulantnim i tromboliti kim lekovima u smislu potenciranja prohemoragijskog efekta. U ovim studijama definisani su klasi ni klini ki faktori rizika za krvarenje. U estalost zna ajnih krvarenja sa abciksimabom kre e se od 14% (EPIC) do 1,5% (EPISTENT). Posebno treba ista i da su studije sa ovim lekom dovele i do saznanja da, doza nefrakcioniranog heparina kada se daje zajedno sa abciksimabom, treba da bude smanjena na 70 ij/kg. Pored toga, rano uklanjanje košuljice (sheath), izbegavanje plasmana venske košuljice, održavanje ACT-a u granicama 200-250 sek., dovelo je do zna ajnog smanjenja u estalosti krvarenja koje se ne razlikuje od placebo (EPILOG, CAPTURE, EPISTENT). Važno je napomenuti da pacijenti na abciksimabu nemaju povišenu incidencu intrakranijalnih krvarenja u odnosu na placebo. Kada je re o trombocitopeniji koja može pove ati u estalost krvarenja, ona je eš a sa abciksimabom u pore enju sa tirofibanom. Blaga trombocitopenija (<100 000/mm<sup>3</sup>) javljala se u 2,6-5,6% slu ajeva, dok se teška trombocitopenija (<50 000/mm<sup>3</sup>) javljala u 0,9-1,6% slu ajeva. Za razliku od trombocitopenije izazvane heparinom, ova izazvana abciksimabom, promptno (unutar 3 sata) reaguje na transfuzije trombocita (6-10 jedinica), a i sama spontano prolazi nakon nekoliko dana od prekida terpije ovim lekom. Ukoliko do e do ponovne upotrebe abciksimaba kod istog pacijenta što nije redak klini ki scenario, trombocitopenija je 2-3 puta eš a nego pri prvom davanju. Treba odmah proveriti broj trombocita i u slu aju pada, odmah obustaviti infuziju ovog leka. Od pomo i može (ali i ne mora) biti odre ivanje humanih IgG anti-himeri nih antitela (HACA). Ova trombocitopenija kod ponovnog davanja, ne reaguje tako promptno na transfuzije trombocita. Kada ovakav pacijent ide na hitan CABG potrebno je dati transfuziju 6-10 jedinica trombocita i sa ekati oko 3 sata da bi se postigla reverzija dejstva abciksimaba. Kada je re o interakciji sa drugim prohemoragi nim lekovima, ne treba ga davati ukoliko su pacijenti na OAT zbog povišene mogu nosti intrakranijalne hemoragije i treba ga izbegavati ukoliko je bolesnik nedavno primio tromboliti ku th. Heparin potencira krvarenje naro ito iz mesta punkcije. Aspirin i tienopiridini mogu se davati, i ne potenciraju krvarenje

pojedina no. DAPT u manjoj meri potencira krvarenje. Nije potrebna nikakva modifikacija doze abciksimaba i DAPT kada se daju zajedno.

Eptifibatid (Integrilin) je sintetski heptapeptid koji kompetitivno antagonizuje IIb/IIIa receptor. Za razliku od abciksimaba, ima kratak poluživot (2,5 sata), veoma je specifičan i nema interakcije sa drugim receptorima, a funkcija trombocita se vraća u normalnu unutar 4 sata nakon prekida leka. Ispitivan je u IMPACT-II<sup>154</sup>, PURSUIT<sup>155</sup> i ESPRIT<sup>81</sup> studijama. U IMPACT studiji je korišćena manja doza leka i ova studija nije pokazala značajno smanjenje ishemijskih događaja nakon 30 dana. U PURSUIT studiji, 10948 bolesnika sa NAP/NSTEMI koji su primali aspirin i UFH iv, randomizovano je na Eptifibatid ili placebo. U podgrupi koja je lečena putem PCI unutar 72 sata od randomizacije, eptifibatid je redukovao smrtnost i IM nakon 30 dana za 31% (11,6% prema 16,7%, p=0,01). U ESPRIT koja je proučavala elektivnu PCI populaciju, uveden je i drugi bolus, 10 minuta nakon prvog, koji je doveo do smanjenja ishemijskih događaja nakon 48 sati za 37% koji su perzistirali nakon 30 dana i 6 meseci od PCI. Sadašnje preporuke doziranja bazirane na ESPRIT studiji i sastoji se od 2 bolusa u razmaku od 10 minuta od 180mcg/kg, praćeno kontinuiranom infuzijom od 2mcg/kg/min u toku narednih 12-24h. Eptifibatid nije povećavao rizik od velikih krvarenja u sve 3 studije. Za razliku od abciksimaba ima manje potrebe za smanjenjem doze heparina mada mnogi operatori to primenjuju za sva 3 IIb/IIIa inhibitora. Takođe, nema poznatog imunološkog odgovora niti trombocitopenije. Kada bolesnik ide na hitan CABG, treba obustaviti eptifibatid i njegovi efekti prestati za 4-6 sati. Infuzija trombocita nema efekta. Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, treba smanjiti dozu zbog produženog klirensa. Ponovno davanje nije udruženo sa rizikom od trombocitopenije za razliku od abciksimaba.

Tirofiban je nepeptidni sintetski mali molekul, kompetitivni antagonist IIb/IIIa receptora. Kao i eptifibatid, i on je brzo reverzibilan, visoko selektivan, i nema ukrštenih reakcija sa vitronektinskim receptorom. Ispitivan je u RESTORE<sup>156</sup>, PRISM-PLUS<sup>157</sup>, TARGET<sup>152</sup> I TACTICS-TIMI-18<sup>158</sup> studijama. U RESTORE, tirofiban je doveo do smanjenja stope ishemijskih događaja kod pacijenata sa AKS nakon 2, 7 i 30 dana. Nakon 6 meseci kombinovani ishemijski događaji se nije razlikovao između tirofibana i placeba. U PRISM-PLUS, u koju su takođe ušli pacijenti sa AKS, grupa sa tirofibanom+heparinom je imala manje kombinovanog

ishemijskog događaja (smrt, IM, refrakтерна angina unutar 7 dana) u poređenju sa grupom sa samo heparinom: 12,9% prema 17,9%,  $p=0,004$ . Kombinovana smrt i IM je takođe bila niža u grupi sa tirofibanom i ovaj efekat održavao se nakon 7 dana, 30 dana, i 6 meseci. Kao što je ranije spomenuto, TARGET studija poredila je tirofiban i abciximab i pokazala je da je tirofiban manje efikasan dovodeći do porasta kombinovanog ishemijskog događaja za 26% nakon 30 dana (7,5 prema 6,0%,  $p=0,037$ ). U TACTICS-TIMI-18 studiji, svi pacijenti sa AKS primali su tirofiban, aspirin, heparin i beta blokere a randomizovani su na invazivnu i konzervativnu strategiju. Primarni ishemijski kombinovani događaj bio je redukovani u invazivnoj grupi nakon 6 meseci za 18%: 15,9% prema 19,4%,  $p=0,025$ ). Doziranje: bolus od 10mcg/kg/min, praćeno iv infuzijom od 0,15 mcg/kg/min. Terapija traje 18-24h nakon PCI. Slično eptifibatidu, i tirofiban ne daje porast hemoragijskih komplikacija, ne daje imunološke reakcije i trombocitopeniju. Potrebno je smanjenje doze kod bubrežnih bolesnika, a ako se pacijent na tirofibanu podvrgava hitnom CABG, potrebno je ovaj lek obustaviti na 6h pre operacije. Davanje transfuzija trombocita nema efekta.

Dok su pre jedne dekade inhibitori GP receptora (GPI) bili u najvažnijem istraživačkom i kliničkom fokusu, sa vremenom dolazi do sužavanja indikacija za njihovu primenu. Početno, abciximab je preporučivan za elektivnu i STEMI PCI sa velikim trombotičnim rizikom, a eptifibatid i tirofiban u NAP/NSTEMI AKS kod konzervativne i invazivne strategije. Sa vremenom dolazi do ograničavanja indikacija samo na perkutane procedure, zato što su u ovim okolnostima i studije pokazale ubedljivije rezultate ovih lekova. Pored navedenih, indikacija je bila spašavajuća PCI kod neuspelih intervencija sa formiranjem koronarnog tromba i trombozom stenta. Danas je samo ova poslednja indikacija, zapravo najvažnija i jedina još uvek važeća indikacija gde ova grupa lekova ima svoje mesto i opravdanu upotrebu. Više je razloga zbog kojih je došlo do opadanja interesovanja za ovu grupu lekova:

1. Njihova upotreba udružena je sa porastom značajnih krvarenja.
2. Visoka cena (za abciximab), posebno za siromašnije zemlje.
3. Razvoj novih snažnijih peroralnih antitrombotičnih lekova (prasugrel, tikagrelor) i povećana upotreba duple udarne i doze održavanja klopidogrela.

4. Razvoj novih antikoagulantnih lekova sa predvidljivim efektom i manjim rizikom od krvarenja (bivalirudin).
  5. Razvoj novih tehnologija stentova i drugih tehnika (šira upotreba aspiracije tromba i dr.), koje su dovele do smanjenja periproceduralnih komplikacija.
- Potencijalni razlozi manje efikasnosti GPI sa novim lekovima:
    1. Rana perkutana intervencija.
    2. Šteta od povećane učestalosti velikih krvarenja prevazilazi korist od smanjenja ishemijskih događaja.
    3. Jači i tienopiridinski efekat (veća udarna doza, hronično uzimanje tienopiridina pre PCI, upotreba prasugrela).
    4. Nema aktivacije trombocita sa bivalirudinom (pa tako ni dodatnog efekta GPI).

Zbog ovoga se danas ne preporučuje upotreba IIb/IIIa inhibitora sa novim antitrombocitnim i antikoagulantnim lekovima.

Istovremeno uzimanje oralne antikoagulantne terapije (OAT) antagonistima vitamina K i dvojne antiagregacione terapije aspirinom i klopidogrelom predstavlja posebnu kategoriju bolesnika pod povišenim rizikom, kako za krvarenje, tako i za koronarnu i sistemska trombozu. Radi se o pacijentima koji imaju indikaciju za trajnu OAT zbog paroksizmalne ili permanentne atrijalne fibrilacije (AF) ili ugrađene veštačke valvule (VV), a koji se podvrgavaju elektivnoj, ili PCI u AKS, sa ugradnjom stenta. Pacijenti indikovani za ovakvu terapiju, spadaju u grupu klinički značajno težih bolesnika po svojim osnovnim kliničkim karakteristikama, a predstavljaju i značajno ozbiljniji klinički ko-terapijski izazov za lečenje i praćenje. Bolesnici sa AF i PCI su stariji, imaju veći broj faktora rizika, više komorbiditeta (bubrežne insuficijencije, HOBP i sl.), veću učestalost srčane insuficijencije. Bolesnici sa VV su takođe stariji, sa više komorbiditeta, često sa sniženom funkcijom leve komore. Preko 30% bolesnika sa AF/VV ima pridruženu koronarnu bolest.

Sa jedne strane ovi bolesnici imaju povišen trombotični rizik i to po dva osnovna: rizika od tromboze stenta koji je najveći u prvih mesec, posebno u prvih



sedam dana od ugradnje koronarnog stenta <sup>159</sup>, a pored toga, imaju permanentni rizik od cerebralne tromboembolije i posledi nog cerebrovaskularnog insulta (CVI) u slu aju nevalvularne AF, ili tromboze VV, u slu aju da je ona prethodno ugra ena kod bolesnika. Rizik od CVI danas se najbolje može proceniti pomo u CHA2DS2-VASc skora koji je dat u smernicama za le enje AF evropskog udruženja kardiologa <sup>160</sup>. Osam klini kih faktora nosi sa sobom odgovaraju i broj bodova. U skor ulaze slede i faktori: sr ana insuficijencija/disfunkcija leve komore (1 poen), hipertenzija (1 poen), starost 75 godina (2 poena), dijabetes (1 poen), CVI/TIA/tromboembolizam (2 poena), vaskularna bolest: prethodni IM, periferna bolest, aortni plakovi (1 poen), starost 65-74 godina (1 poen), ženski pol (1 poen). Rizik od šloga se procenjuje prostim sabiranjem poena, a godišnja stopa šloga varira od 1,3% kada je CHA2DS2-VASc=1, do 15,2% kada skor iznosi maksimalnih 9 poena. Kada je CHA2DS2-VASc =0, nije potrebna OAT, eventualno se može prepisati aspirin, kada je CHA2DS2-VASc =1, može se dati ili OAT ili aspirin, a za CHA2DS2-VASc 2, indikovana je OAT. Tromboza stenta, definisana je od strane Akademskog istraživa kog konzorcijuma, ima relativno malu incidenciju (akutna i subakutna zajedno oko 1%), ali kada se dogodi, ima fatalne ili veoma teške posledice, pa se ukupna u estalost smrti i nefatalnog infarkta u ovom entitetu kre e od 30 do 80% <sup>161</sup>. Sa druge strane, ovi bolesnici imaju povišen rizik od krvarenja koji je permanentan, i koji se tako e javlja po dva osnova. Sa jedne strane, imamo rizik od krvarenja kao posledica uzimanja dvojne antiagregacione th. Ovaj rizik može se proceniti pomo u skorova rizika za krvarenje datih u ve im studijama sa perkutanim koronarnim intervencijama i akutnom koronarnom sindromu (Acuity, Replace-2, GUSTO, TIMI, Crusade, BARC). Tako, incidenca zna ajnih krvarenja na preko 30 000 pacijenata u Replace-2, Acuity i Horizons-ami studijama analiziranim zajedno, na bazi ega je izveden skor rizika za krvarenja, i koje pokrivaju sve 3 kategorije bolesnika, stabilnu anginu, AKS (NAP/NSTEMI) i STEMI, pokazala je, da sa porastom rizika (skora) raste i u estalost zna ajnih krvarenja: od 0,6% u grupi sa najnižim skorom krvarenja (ispod 10), do 4,8% u grupi sa najvišim rizikom od krvarenja (skor preko 20) <sup>12</sup>. Sa druge strane, imamo rizik od krvarenja zbog uzimanja oralne antikoagulantne th (OAT). Ovaj rizik se lako može proceniti putem HAS-BLED skora, tako e datog u evropskim smernicama za le enje AF <sup>160</sup>. Sli no CHA2DS2-VASc skoru, i ovde se sabiraju poeni koje nose odre eni klini ki faktori rizika za krvarenje, a to su: hipertenzija (1 poen), poreme aj funkcije bubrega i/ili jetre, po jedan poen za svaki (1 ili 2 poena),

prethodni šlog (1 poen), prethodno krvarenje (1 poen), variraju i INR (1 poen), starost >65 godina (1 poen), lekovi ili alkoholizam, svaki po 1 poen (1 ili 2 poena). HAS-BLED skor 3 izdvaja grupu bolesnika sa povišenim rizikom od krvarenja usled uzimanja OAT radi prevencije sistemske tromboembolije. Velika krvarenja su udružena sa povišenim mortalitetom<sup>23</sup> koji se po uestalosti približava onom, izazvanom trombotičnim komplikacijama<sup>162</sup><sup>11</sup>. Tako su u ACUITY studiji, značajna krvarenja bila povezana sa povišenim 30-dnevnim mortalitetom: 7,3% prema 1,2% u grupi bez značajnih krvarenja,  $p < 0,0001$ <sup>33</sup>. Zato se poslednjih godina i u sferi kliničkih istraživanja, a zatim i u kliničkoj praksi, sažetaj u smernicama za lečenje, podjednaka pažnja posvećuje prevenciji, kako tromboze, tako i krvarenja. Isto, isti faktori predisponiraju i za jednu i za drugu komplikaciju. Ovaj problem još je izraženiji kada bolesnici uzimaju TT. Posebno izazovnu grupu predstavljaju oni bolesnici, indikovani za TT, koji imaju povišen rizik od krvarenja.

Postoji nekoliko studija koje su utrle put današnjim terapijskim stavovima iz ove oblasti. Najpre je, posle više godina lutanja i traganja za optimalnom antitrombotičnom terapijom kod pacijenata sa ugrađenim stentom, 1998-me godine objavljena studija Martina B. Leona i sar., koja je randomizovano poredila 3 režima antitrombotičke terapije kod 1653 bolesnika sa ugrađenim stentom: samo aspirin, aspirin i varfarin, i, aspirin i tiklopidin. Nakon 30 dana, grupa sa aspirinom i tiklopidinom je imala značajno manju uestalost tromboze stenta u poređenju sa drugom 2 antitrombotička režima<sup>109</sup>. Ovo je jedna od najvažnijih studija koja je pokazala da je dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i tienopiridinom (tiklopidinom) najefikasniji antitrombotički režim nakon ugradnje koronarnog stenta. Zatim je ACTIVE W randomizovana studija pokazala jasnu prednost varfarina nad dvojom antiagregacionom terapijom aspirinom i klopidogrelom, na 6705 bolesnika sa AF praćenih prosečno 1,29 godina u pogledu smanjenja uestalosti CVI<sup>163</sup>. Ova studija je definitivno pokazala da je peroralna antikoagulantna terapija varfarinom superiornija u odnosu na DAT u spremanju šloga. Sa stanovišta efikasnosti, trojna terapija (DAT+ varfarin) je najefikasnija. Sa stanovišta bezbednosti pak, ishodi lečenja ovom terapijom izgledaju drugačiji. Jedna prospektivna studija pratila je ukupno 104 bolesnika sa PCI i AF (indikacija za OAT), u pogledu uestalosti ranih (<48h) krvarenja i kasnih (>48h) krvarenja<sup>164</sup>. Prediktori ranih krvarenja bili su: upotreba IIb/IIIa inhibitora, višesudova PCI i intervencija na nezaštićenom glavnom stablu

LKA. Prediktori kasnih krvarenja bili su: trojna th, prethodno krvarenje i anemija na prijemu. Dok su prediktori ranih krvarenja bili faktori vezani za samu intervenciju, pre svega kompleksnost angiografskog nalaza, što je uticalo na težinu intervencije, dotle su prediktori kasnih krvarenja bili vezani za same kliničke karakteristike bolesnika, i to njegove dugoročne kliničke karakteristike. Obzirom na dugoročni karakter OAT, razumljivo je što je njeno uzimanje bilo nezavisni prediktor kasnih krvarenja. ICAS japanski registar PCI, poredio je učestalost krvarenja u grupi sa TT u odnosu na bolesnike sa DAT, i analizirao odnos vremena u terapijskom opsegu (TTR-time in therapeutic range) kod bolesnika na varfarinu, sa incidencijom krvarenja<sup>44</sup>. Od 2648 bolesnika sa PCI, 182 (7%) bolesnika su imala indikaciju za dugotrajnu OAT i primali su TT. Nakon prosečnog praćenja od 25 meseci, utvrđeno je da je uzimanje TT bilo nezavisni prediktor velikih krvarenja (HR 7,25; 95% CI, 3,05-14,21; p<0,001). Vreme u terapijskom opsegu (TTR), se nije značajno razlikovalo između grupa sa i bez značajnog krvarenja: 83% prema 75%, p=0,7. Ipak, prosečan INR za vreme koga je došlo do značajnog krvarenja je bio povišen: 3,3 ± 2,1. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu mortaliteta i u učestalosti CVI u toku perioda praćenja između grupa na TT i DAPT.

I naši rezultati potvrđuju prethodno navedene nalaze da je TT udružena sa povećanom učestalošću krvarenja. Kod naših pacijenata grupa sa TT imala je statistički značajno više krvarenja u poređenju sa DAT grupom: 7/14 (50%) prema 90/481 (19%), p=0,004. Nije bilo razlike u pogledu učestalosti umerenih i teških krvarenja između grupa, dok je glavna razlika proizlazila iz učestalosti malih krvarenja: 7/14 (50%) prema 85/477 (18%), p=0,002

Kada posmatramo bezbednost, kod bolesnika sa AF/VV i ugrađenim koronarnim stentom, trojna th može biti opasna zbog povećane učestalosti krvarenja. Ali, problem TT nije tako jednostavan!

Nedavno je objavljen rad koji se bavio pitanjem davanja OAT u sklopu trojne th kod bolesnika sa visokim rizikom za krvarenje (HAS-BLED skor ≥ 3)<sup>165</sup>. Ova multicentrična retrospektivna analiza prospektivno popunjavanih baza PCI sa AF i CHA2DS2-VASC ≥ 2 (indikacija za trajnu OAT), obuhvatila je ukupno 590 bolesnika sa PCI i AF. Vršeno je jednogodišnje praćenje na ishemijski MACE (smrt, nefatalni

IM, TLR-revaskularizacija ciljne lezije), tromboembolizam (CVI), svako krvarenje, i, MAE (MACE, tromboembolizam i krvarenje). Pore ene su grupe sa HAS-BLED skorom manjim ili ve im od 3; posmatran je odnos CHA2DS2-VASC i HAS-BLED skora; pore ena je OAT (TT) i ne-OAT (DAT). Utvr eno je da smrtnost i MACE rastu sa porastom CHA2DS2-VASC skora. Smrtnost, MACE i u estalost krvarenja rastu sa porastom HAS-BLED skora. Kada je pore ena grupa sa OAT (TT) i grupa sa ne-OAT (DAT), utvr eno je da: OAT smanjuje smrtnost (9,3% prema 20,1%,  $p<0,01$ ); OAT smanjuje MACE (13% prema 26,4%,  $p<0,01$ ); OAT pove ava krvarenja (11,8% prema 4%; HR 3,03; 95% CI 1,24-7,38,  $p=0,01$ ); u estalost MAE se nije razlikovala izme u grupa (20,5% prema 27,6%,  $p=0,11$ ). Ovakvi rezultati našli su svoje mesto i u najnovijim smernicama za le enje AF, gde se navodi da HAS-BLED skor služi da se identifikuju pacijenti sa faktorima rizika za krvarenje koji se mogu modifikovati, a ne da bi se ukinula OAT (TT). U faktore rizika koji se mogu modifikovati spadaju: nekontrolisana arterijska hipertenzija, variraju i INR, istovremeno davanje drugih lekova koji uzrokuju krvarenje kao što su aspirin i NSAIL), ekscesivna upotreba alkohola. Bolesnici sa visokim rizikom od krvarenja nikako ne treba da budu uskra eni za OAT! Iz ovoga vidimo da TT i u najnovijim studijama ima svoje opravdanje i mesto, ak i kod bolesnika sa povišenim rizikom od krvarenja. Jedna studija na 180 bolesnika sa PCI i AF, pra enih godinu dana na u estalost krvarenja, pokazala je da kratkotrajna TT (u trajanju od 30 dana) ne izaziva više krvarenja u pore enju sa dvojnomo TH (aspirin + varfarin) <sup>166</sup>. Poslednjih godina vlada poja ano interesovanje za mogu nost dvojne th, posebno za kombinaciju klopidogrela i varfarina, kod bolesnika koji su kandidati za TT i pod povišenim rizikom od krvarenja. Prvi rad koji je pokazao dobre efekte ove kombinacije je rad finskih autora Karjalainen i sar., iz 2007-me godine <sup>159</sup>. Ova multicentri na studija je retrospektivno analizirala 4 razli ita režima antitromboti ne th kod 249 bolesnika sa PCI. Pore ene su: TT, aspirin+OAT, klopidogrel+OAT, aspirin+klopidogrel. Bolesnici su pra eni jednu godinu na u estalost ishemijskih MACE ( smrt, infarkt, tromboza stenta (ST) i perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda (TVR) i na pojavu zna ajnog krvarenja. Samo gupa na varfarinu i klopidogrelu, nakon godinu dana, nije imala nijedan slu aj ST i CVI, a nije bilo zna ajnih razlika u odnosu na druge terapijske režime u pogledu u estalosti krvarenja. Postojala je statisti ki zna ajna razlika u pogledu u estalosti ST, koja je bila najviša u grupi sa aspirinom i varfarinom ( $p=0,004$ ). Najve u u estalost šloga imala je grupa na aspirinu i

klopidogrelu. Pokazano je tako e da je rizik od ST najviši u prvih 7 dana nakon intervencije, a da zatim opada, dok je rizik od krvarenja dugotrajan, i ak raste sa vremenom. Inspirisana ovom, na kongresu Evropskog udrženja kardiologa u Minhenu 2012-te godine, prezentovana je WOEST studija, koja je pacijente sa PCI i indikacijom za TT randomizovala na dvojni th (klopidogrel+varfarin) i TT <sup>167</sup>. Primarni cilj studije bila su sva krvarenja nakon jedne godine, a sekundarni cilj kombinacija šloga, infarkta, smrti, tromboze stenta, TVR i individualne komponente primarnih i sekundarnih doga aja. Pokazano je zna ajno smanjenje svih krvarenja u grupi sa klopidogrelom i varfarinom u pore enju sa TT: 19,5% prema 44,9%, HR 0,36; 95% CI 0,26-0,50;  $p < 0,001$ . Ova razlika je ostvarena na ra un TIMI minimalnih (6,5% prema 16,7%,  $p < 0,001$ ) i TIMI minornih krvarenja (11,2% prema 27,2%,  $p < 0,001$ ), dok nije bilo razlike u u estalosti velikih krvarenja. Ve ina su bila krvarenja iz kože i druga mala krvarenja. Dvojna TH klopidogrel+varfarin imala je i zna ajno nižu stopu sekundarnih ishemijskih doga aja: 11,3% prema 17,7%,  $p = 0,025$ , ali nije imala dovoljnu snagu da pokaže prednost dvojne th po ovom ciljnom dogaaju. Smanjenje ishemijskog doga aja je postojalo zahvaljuju i smanjenju mortaliteta u grupi sa dvojnomo th: 2,6% prema 6,4%,  $p = 0,027$ . Kona no, nedavno je objavljena retrospektivna analiza danskog registra pacijenata sa AF, koji su dobili infarkt miokarda i PCI na 12165 bolesnika, a koji su pra eni na pojavu tromboze i krvarenja u toku jedne godine <sup>168</sup>. Pore ena su 4 razli ita terapijska režima: TT, klopidogrel+OAT, aspirin+OAT, aspirin+klopidogrel. Referentni režim bila je TT. Nakon godinu dana, grupa klopidogrel+OAT je imala uporedivu stopu infarkta/koronarne smrti, ishemijskog šloga, krvarenja i mortaliteta iz bilo kog uzroka sa TT, posebno u smislu mortaliteta i krvarenja. Režim aspirin+OAT i aspirin+klopidogrel su signifikantno pove avali mortalitet. Nije vi en dodatni povoljni efekat TT u pore enju sa kombinacijom klopidogrel+OAT. Tako, i randomizovana studija i analiza velikog registra, koje su nedavno objavljene, osporavaju ulogu TT i favorizuju kombinaciju klopidogrel+OAT.

Rezultati gore navedenih studija, sažeti su u vidu preporuka u evropskom konsenzus dokumentu za antitromboti no le enje bolesnika sa AF koji se prezentuju akutnim koronarnim sindromom ili se podvrgavaju PCI, izdatom od strane Radne Grupe za Trombozu Evropskog udruženja Kardiologa a poduprtom od strane Evropske asocijacije za sr ani ritam (EHRA) i Evropske asocijacije za perkutane

kardiovaskularne intervencije (EAPCI)<sup>169</sup>. Kada je re o bolesnicima sa umerenim do teškim rizikom od krvarenja sa AF i PCI, koji su kandidati za TT, ovaj dokument deli bolesnike prema hemoragijskom riziku na nizak/srednji i povišen, a prema kliničkim okolnostima, na akutne i elektivne. Kod svih bolesnika sa TT, preporu uje se održavanje INR u nešto nižem than opsegu (2-2,5). Kada su u pitanju elektivni bolesnici sa nižim i srednjim hemoragijskim rizikom, oni mogu dobiti bilo običan metalni (BMS), bilo stent obložen lekom (DES), isto važi i za bolesnike sa AKS sa nižim/srednjim hemoragijskim rizikom. Kada je u pitanju običan metalni stent, kod niskog hemoragijskog rizika se preporu uje 1 mesec TT, zatim varfarin doživotno uz INR 2-3. Kada je u pitanju stent obložen lekom, preporu uje se 3 (limus) do 6 (taxel) meseci TT, a zatim do 12-tog meseca dvojna TH klopidogetrom i varfarinom, a nakon toga, varfarin doživotno uz INR 2-3. U AKS i niskom hemoragijskom riziku, 6 meseci TT, zatim do 12-tog meseca varfarin i klopidogetrom, a nakon toga varfarin doživotno uz INR 2-3. Kada je u pitanju visok hemoragijski rizik, bez obzira da li su elektivni ili akutni, svi bolesnici treba da dobiju BMS. Kada su u pitanju elektivni bolesnici, preporu uje se TT, 2-4 nedelje, zatim varfarin doživotno, INR 2-3. Kada su u pitanju akutni bolesnici, preporu uje se 1 mesec TT, zatim dvojna TH varfarinom i klopidogetrom, ili, u drugoj liniji, varfarinom i aspirinom do kraja 12-tog meseca. Nakon toga, preporu uje se varfarin doživotno, INR 2-3.

Najnovija verzija ovog dokumenta, objavljena 2014-te godine, dalje još preciznije stratifikuje bolesnike prema trombotičnom i hemoragijskom riziku i u zavisnosti od kliničkih okolnosti deli ih, kao i u prethodnoj verziji na elektivne i one sa AKS<sup>170</sup>. Za razliku od prethodne verzije, sada se uvode 2 stepena trombotičnog rizika sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skorom  $\geq 1$  ili iznad 1, novi oralni antikoagulansi (NOAK) se preporu uju kao zamena za antagoniste vitamina K u nevalvularnoj atrijalnoj fibrilaciji, a za razliku od prethodne verzije, DES stentovi druge generacije ili obični metalni stentovi se preporu uju i za bolesnike sa povišenim hemoragijskim rizikom (u prethodnoj verziji su za ovu kategoriju preporu ivani isključivo obični metalni stentovi). Za svaku od ovih podkategorija bolesnika (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skor  $\geq 1$  ili iznad 1 i HAS-BLED skor  $< 3$  ili  $\geq 3$ ) daju se posebne preporuke za trojnu terapiju u zavisnosti od konkretnog odnosa rizika od CVI, tromboze stenta i hemoragije. U AKS, za procenu hemoragijskog rizika preporu uje se Grejs skor. U osnovi se preporuke, što se tiče dužine trajanja trojne TH, dvojne TH sa OAT i

antitrombocitnim lekom, raspona INR-a, bitnije ne razlikuju u odnosu na gore navedenu prethodnu verziju ovog dokumenta. Nakon 12 meseci ve ini pacijenata se preporu uje monoterapija sa OAT, bilo antagonistima vitamina K ili NOAK. Novinu predstavlja preporuka, da se kod odre enih visokorizi nih kategorija za trombozu stenta, i iza godinu dana može produžiti OAT sa klopidogrelom (preferirano) ili aspirinom (stent na glavnom stablu LKA, proksimalnoj LAD, proksimalnoj ra vi, rekurentnim infarktima). Novi antitrombocitni lekovi (prasugrel i tikagrelor) se ne preporu uju kao komponenta trojne TH. Jedinu indikaciju za kombinaciju novih antitrombocitnih lekova i OAT, predstavljaju pacijenti koji su imali trombozu stenta a imaju i indikaciju za OAT. Novinu predstavlja i preporuka da pacijenti na hroni noj OAT koji se podvrgavaju PCI, posebno oni sa AKS, mogu da se rade bez prekidanja OAT sa INR izme u 2 i 3 i bez dodatnog davanja UFH, uz obavezan radijalni pristup. Radijalni pristup se ina e preporu uje kod svih dijagnosti kih i interventnih procedura kod bolesnika na trojnoj th. Kod elektivnih pacijenata se i dalje može prekinuti OAT na 48h pre planirane intervencije i uvesti parenteralna antikoagulantna TH niskomolekularnim heparinom (enoksaparinom, preferirano). Pacijenti sa vešta kim valvulama ne smeju primati NOAK ve klasi ne antagoniste vitamina K.

Od samih po etaka razvoja antiagregacione th, poznato je da svi bolesnici nemaju podjednak farmakološki odgovor na primenjene lekove. U poslednjih 10 godina došlo je do intenzivnog razvoja itavog niza testova funkcije trombocita u zavisnosti od vrste primenjene antitrombocitne terapije. Za razliku od ranijih, skupljih testova koji su pored toga zahtevali više vremena i rada, razvijeni su takozvani testovi pored postelje (bed-side assays), koji omogu avaju da se za 30 minuta jednostavnim uzimanjem uzorka krvi, bez centrifugiranja, odredi trenutni stepen inhibicije funkcije trombocita u zavisnosti od vrste primenjene odgovaraju e th. Najvažnije metode za odre ivanje funkcije trombocita su: svetlosna agregometrija (LTA-ligh transmittance agregometry), Verify Now, VASP-P analiza, Multiplate analyzer, Thromboelastography, PFA-100. Prve 4 navedene metode, danas su u naj eš oj upotrebi. Sve ove metode po etno su razvijene radi otkrivanja nepotpune inhibicije funkcije, odnosno rezidualne hiperreaktivnosti trombocita, a pod punom antiagregacionom th. Zapaženo je da, i pored primenjene antiagregacione th, u po etku samo aspirinom, a kasnije i tienopiridinima, izvestan broj bolesnika i dalje doživljava ishemijske doga aje u kratkom periodu nakon inicijalnog ishemijskog

dogaja. Bolesnici koji su imali povišenu rezidualnu reaktivnost trombocita pod antitrombocitnom terapijom (HPR-high residual Platelet Reactivity), nazvani su neresponderima ili hiporesponderima, u zavisnosti od stepena inhibicije njihove funkcije, a ovaj fenomen, nazvan je rezistencijom na antiagregaciju, u praksi najčešće aspirinom i klopidogetrelom. Mehanizmi rezistencije na aspirin su višestruki: od kliničkih faktora kao što je neuzimanje, pušenje; farmakoloških faktora kao što je neadekvatna apsorpcija, neadekvatna doza, interakcije sa drugim lekovima; bioloških inih: povećane sinteze trombocita, alternativni, COX-2 putevi sinteze trombocita, alternativni putevi aktivacije trombocita, preko eritrocita; i, genetski faktori: polimorfizmi COX-1, COX-2 i TXA2 sintetaze, i drugih enzima i GPIIb/IIIa receptora. Mehanizmi rezistencije na klopidogetrel su takođe višestruki, ali u njenoj osnovi se nalaze genetski polimorfizmi enzima koji učestvuju u njegovom metabolizmu, odnosno stvaranju njegovog aktivnog metabolita. Najrasprostranjeniji polimorfizam, jeste alel gubitka funkcije za enzim CYP2C19. Prisustvo ovog alela dovodi do stvaranja veoma malih količina aktivnog metabolita klopidogetrela. U dve nedavne meta analize, pokazano je da bolesnici sa ovim alelom, ali samo oni koji se podvrgavaju PCI, imaju veću učestalost tromboze stenta (ST) i IM<sup>171-172</sup>. Brojne studije pokazale su povezanost rezidualne povišene reaktivnosti trombocita (HPR), sa neželjenim ishemijskim trombotičkim događajima, pre svega, trombozom stenta i infarktom miokarda<sup>173-175</sup>. Utvrđeno je da je rezistencija na klopidogetrel rasprostranjenija, iznosi i do 40% svih bolesnika na klopidogetrelu, dok je rezistencija na aspirin manje rasprostranjena, iznosi 5-15%, ali za oba leka je dokazana povezanost rezistencije sa trombotičkim događajima. Obzirom na veću učestalost rezistencije na klopidogetrel i njen veći klinički značaj, ona je bila predmet pojačane istraživačke pažnje poslednjih godina. U najnovije vreme, publikovano je nekoliko studija koje ističu da značaj HPR i intenziviranje antiagregacije, treba da bude interpretirano u sklopu kliničkih okolnosti i karakteristika bolesnika. Tako je, ADAPT-DES studija<sup>176</sup> pokazala da je HPR bila nezavisno povezana sa ~3 puta većim rizikom od ST: HR 3,0; 95% CI 1,39-6,49; p=0,005. HPR je bila prediktor ST i nakon godinu dana: HR 2,49; 95% CI 1,43-4,31; p=0,001. Iako je značajno više bolesnika sa HPR umrlo nakon godinu dana, HPR nije bila nezavisni prediktor mortaliteta: HR: 1,20; 95% CI 0,85-1,70; p=0,30. U drugoj studiji na 1220 pacijenata iz Istočne Azije, pokazano je da je HPR bila povezana sa većom učestalošću kardiovaskularnih događaja nakon jedne godine, ali samo kod bolesnika sa IM<sup>177</sup>.



Sli no ovome, Park i saradnici su pokazali da je HPR nezavisno povezana sa kombinovanom smrću, IM, ST ili šlogom kod isto noazijskih pacijenata sa AKS, ali ne i kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću<sup>178</sup>. Pokazana je povezanost HPR i hronične inflamacije/povišenim prokoagulantnim markerima<sup>179 180 181</sup> kao i odmakle ateroskleroze i veće uestalosti kalcifikovanih plakova merene putem intravaskularnog ultrazvuka<sup>182</sup>. Otuda veći i prognostički značaj HPR kod bolesnika sa dijabetesom, bubrežnom insuficijencijom, hroničnim sistemskim obolenjima, i pre svega, sa AKS. Opservirano je da je HPR imala veći uticaj kod AKS nego u stabilnoj koronarnoj bolesti. Novije opservacione studije sugerišu da je HPR relevantna i za nove P2Y12 blokere<sup>183 184 185</sup>. Povezanost HPR sa rekurentnim ishemijskim događajima na terapiji klopogrelom, je i podstakla razvoj novih antitrombotičnih lekova.

Tek u novije vreme, u poslednjih nekoliko godina, objavljeni su radovi koji dokazuju povezanost preterane inhibicije funkcije trombocita, odnosno, niske rezidualne reaktivnosti trombocita pod antiagregacionom terapijom (LPR - Low residual Platelet Reactivity), sa povećanom uestalosti krvarenja. Postoji više razloga za ovo kašnjenje u odnosu na HPR: za razliku od trombotičnih događaja gde trombociti igraju ključnu ulogu u mehanizmu nastanka, kada su u pitanju krvarenja, trombociti su samo jedan od mehanizama njihovog nastanka i njihova uloga varira u zavisnosti od vrste krvarenja i kliničkih okolnosti; uestalost velikih krvarenja je manja u odnosu na kombinovani ishemijski događaj, pa su potrebne studije sa mnogo većim brojem bolesnika; problem neujednačene definicije krvarenja onemogućava poređenje rezultata između studija. Istraživački konzorcijum za krvarenja ponudio je standardizovanu definiciju krvarenja<sup>28</sup>.

Iako je veza HPR i ishemijskih događaja dobro utvrđena, povezanost reaktivnosti trombocita (PR – platelet reactivity) i krvarenja je manje jasna. Aspirin je blagi antitrombotični lek, ali njegova prednost je relativno mala uestalosti krvarenja. Zato je u fokus istraživanja veze između LPR i krvarenja ušao pre svega odgovor na ADP-om indukovanu aktivaciju trombocita. Opservacione studije PCI pacijenata sugerisale su moguću vezu između LPR i krvarenja. Prvi izveštaj koji je sugerisao ovu povezanost odnosi se na 597 bolesnika sa NSTEMI AKS. Utvrđeno je da oni u prvom (najnižem) kvartilu vrednosti ADP-om indukovane agregacije trombocita (<40%

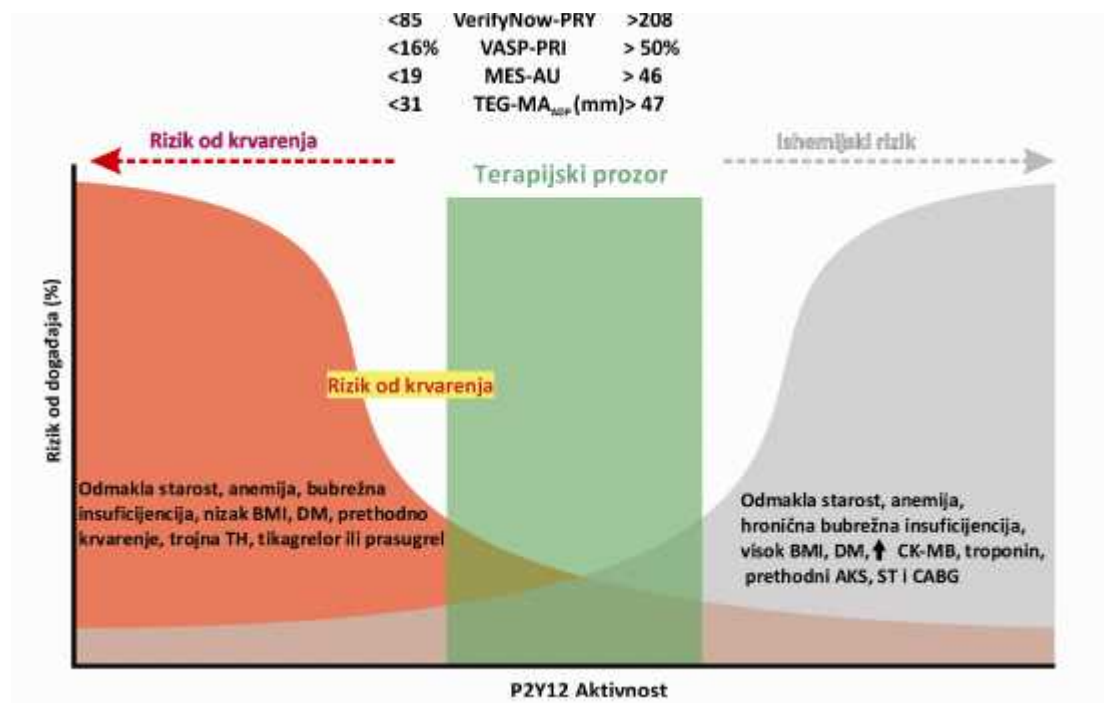
agregacije) imaju značajno više malih i velikih krvarenja nakon otpusta u poređenju sa ostalim kvartilima<sup>186</sup>. Nakon ovog preliminarnog nalaza, dolazi potvrda iz velike prospektivne studije na 2533 bolesnika, da postoji povezanost između u LPR i značajnog krvarenja, neznanog za CABG, nakon PCI<sup>187</sup>. Retrospektivnom analizom 346 PCI pacijenata gdje je funkcija trombocita analizirana pomoću VASP indeksa reaktivnosti trombocita (PRI – platelet reactivity index), niže vrednosti PRI su značajnije kod bolesnika sa značajnim krvarenjima:  $32,5 \pm 22,4\%$  prema  $51,2 \pm 21,9\%$ ;  $p=0,006$ <sup>188</sup>. Ovi nalazi vezani za velika krvarenja su reprodukovani u prospektivnoj seriji od 310 pacijenata na klopidoirelu, i pokazali su 4,5 puta veći rizik od krvarenja u najnižem kvartilu VerifyNow PRU vrednosti merenih pre PCI. Pomoću ROC krive, nađena je prag vrednost 189 PRU kao najbolji prediktor krvarenja<sup>189</sup>. Veza između u PRI i krvarenja je nadalje opservirana i kod bolesnika na Prasugrelu. Parodi i sar. su pokazali da su pacijenti na Prasugrelu i LPR imali više krvarenja iz mesta pristupa<sup>190</sup>. Nađena je i jaka nezavisna veza između u LPR i nekardiohirurških TIMI malih i velikih krvarenja i kod STEMI PCI bolesnika na prasugrelu gdje je funkcija trombocita takođe određivana pomoću VASP-PRI. VASP-PR <16%, bila je udružena sa višom stopom krvarenja. VASP-PRI je predskazivao i hemoragijske i trombotičke događaje: OR 1.44; 95% CI 1,22-1,72;  $p < 0,001$ ; i OR 0,75; 95% CI 0,59-0,96;  $p=0,024$ , odgovarajuće (za 10% porasta)<sup>191</sup>. Ipak, velike studije testova funkcije trombocita kao što su POPULAR (Do Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel- Pretreated Patients Undergoing Elective PCI)<sup>192</sup>, GRAVITAS<sup>1</sup>, i ARCTIC<sup>193</sup> studije, nisu pokazale značajnu vezu između u PRI i krvarenja. Mogući razlozi za diskrepancu između u rezultata velikih i malih studija leže u generalno niskim stopama velikih krvarenja, različitim definicijama krvarenja, i uključivanju periproceduralnih krvarenja u primarni cilj ovih studija. Ipak, u najvećoj od ovih studija, ADAPT-PCI na 8583 bolesnika, HPR (>208 PRU), je bila obrnuto proporcijalna sa učestalošću u velikih krvarenja: HR 0,73; 95% CI 0,61-0,89;  $p=0,002$ .

Naši rezultati u skladu su sa podacima iz literature kada je u pitanju povezanost LPR zavisne od ADP-a. Pokazana je povezanost ADP posle PCI testa sa svim i BARC 2 krvarenjima:  $45,30 \pm 18,63$  U, u grupi sa, prema  $50,99 \pm 19,01$  u grupi bez svih krvarenja,  $p=0,005$ ;  $45,75 \pm 18,96$  U, u grupi sa, prema  $50,99 \pm 19,01$  u grupi bez BARC 2 krvarenja,  $p=0,009$ . Sa druge strane, naši rezultati su pokazali da funkcija trombocita, zavisna od arahidonske kiseline, odnosno delovanja aspirina, nije

povezana sa krvarenjima. Tako e, i naši pacijenti sa HPR na klopido grel su imali zna ajno nižu u estalost svih i BARC 2 krvarenja u pore enju sa pacijentima bez HPR: 37/279 (13%) svih krvarenja u grupi sa HPR, prema 53/199 (27%) u grupi bez HPR,  $p<0,001$ ; 36/279 (13%) BARC 2 krvarenja u grupi sa HPR, prema 49/195 (25%) u grupi bez HPR,  $p=0,001$ . HPR na aspirin kod naših bolesnika nije bila povezana sa manjom u estaloš u krvarenja. Nadalje, naši rezultati su pokazali da je istovremena pripadnost najnižem kvartilu vrednosti testova ASPI i ADP nakon PCI, udružena sa visoko statisti ki zna ajno ve om u estaloš u težih, BARC 3 krvarenja: 3/5 (60%) u grupi sa BARC 3 krvarenjima, prema 30/392 (7%),  $p=0,001$ .

Ranije studije sa tienopiridinima prve generacije su se pre svega bavile smanjenjem ishemijskih doga aja, dok su krvarenja posmatrana kao neizbežan prihvatljiv uzgredni doga aj. Saznanja da su zna ajna krvarenja povezana sa povišenim mortalitetom, i razvoj novih snažnijih P2Y12 inhibitora doveo je do pove anog interesovanja istraživa a za krvarenje. Došlo se do saznanja da može do i do terapijske ravnoteže izme u istovremene pove ane antiishemijske efikasnosti i snižene prohemoragijske sigurnosti usled pove ane mogu nosti za krvarenje sa novim snažnijim antitrombocitnim lekovima. Pojavio se koncept ukupne klini ke koristi (net clinical benefit), odnosno uveden je novi ciljni doga aj u istraživanjima: ukupan neželjeni klini ki doga aj (NACE – net adverse clinical event) koji obuhvata i tromboti ne ishemijske doga aje i zna ajna krvarenja. Rane turbidimetrijske studije pokazale su da incidenca ST i IM ne raste linearno sa porastom PR, ve da naglo raste iznad odre enog umerenog nivoa PR <sup>194</sup>. U prvoj opsrvacionoj studiji na 2533 koji su le eni putem PCI, pacijenti sa  $PR>46$  AU (arbitrarnih agregacionih jedinica) su definisani kao „slabi responderi na klopido grel“, bazirano na analizi ROC krive. Ova grani na vrednost je bila povezana sa primarnim efikasnim ciljem: 30-dnevne incidence definitivne i verovatne ST. U suprotnosti sa ovim, pacijenti sa  $PR<19$  AU su definisani kao „poja ani responderi“, i ta grani na vrednost je bila udružena sa primarnim sigurnosnim ciljem: u estalosti intrahospitalnog TIMI velikog krvarenja <sup>187</sup>. Zatim je pokazano da  $MA_{ADP} >47$  mm (tromboelastografija) ima visoku prediktivnu vrednost za 3-godišnje ishemijske doga aje nakon PCI. Štaviše, analiza ROC krive i analiza kvartila je sugerisala da  $MA_{ADP} <31$  mm ima prediktivnu vrednost za krvarenja nakon PCI <sup>195</sup>. Sli no tome, pokazan je terapijski prozor od 86 do 238 PRU putem VerifyNow testa, na 300 bolesnika le enih putem PCI <sup>196</sup>. U nedavnoj

prospektivnoj studiji na 732 bolesnika na DAT, PR je merena putem VerifyNow testa. Na osnovu analize ROC krive, grani na vrednost za LPR <178 PRU, bila je povezana sa 30-dnevnim krvarenjem (AUC 0,72; p<0,0001), a grani na vrednost za HPR>239 PRU, bila je povezana sa ishemijskim događajima (AUC 0,68; p<0,0001)<sup>197</sup>. Sumirajući i, različiti testovi funkcije trombocita su utvrdili da iznad određene prazne vrednosti PR, uestalost ishemijskih događaja naglo raste, i suprotno, ispod određene prazne vrednosti, uestalost krvarenja naglo raste. Tako je nastao koncept „terapijskog prozora“ sličan INR-u za OAT. On odražava optimalni raspon PR, za izbegavanje kako ishemijskih, tako i hemoragijskih komplikacija, što će biti od značaja za buduće studije P2Y12 inhibitora,<sup>198</sup> (Slika 3).



**Slika 3: Dokazi za povezanost reaktivnosti trombocita (PR) sa ishemijskim i hemoragijskim događajima - terapijski prozor meren različitim testovima funkcije trombocita**

U našoj studiji nismo mogli da utvrdimo praznu vrednost za krvarenja, iako su prosečne vrednosti ADP testova pre i nakon PCI bile statistički značajno niže u grupi sa krvarenjem, u poređenju sa grupom bez krvarenja. Razlog za ovo je heterogena distribucija vrednosti ADP testa u grupama sa i bez krvarenja i elektivna priroda naših bolesnika. Uprkos ovom nedostatku, naši rezultati su jedinstveni, u smislu da smo pokazali da je LPL na klopidoogrel povezana i sa malim, BARC 2 krvarenjima.

Ovakvi rezultati su u suprotnosti sa radom Sibing-a i sar<sup>187</sup> u kome nisu na ene razlike izme u grupe sa LPR i drugih pacijenata, kada je u pitanju u estalost malih krvarenja. Istovremeno, rezultati Sibingove studije su i objašnjenje za nepronalaženje pražne vrednosti za mala krvarenja. Koncept terapijskog prozora važi za teška krvarenja i „tvrde“ ishemijske doga aje, ali je teško pokazati ga i za mala krvarenja. Mi smo u našem radu pokazali trend prema strani krvarenja u terpijskom prozoru za mala krvarenja, ispod odre ene pražne vrednosti raste u estalost krvarenja, kao što je to u našem radu, vrednost ADP testa nakon PCI ispod medijane.

Nedostaci funkcionalnog testiranja trombocita u pogledu otkrivanja krvarenja, a i tromboze su ve pomenuti. POPULAR studija<sup>192</sup>, je ispitivala dodatnu prediktivnu vrednost 5 razli itih testova funkcije trombocita (TFT) za ishemijske doga aje i za krvarenja kod 1069 uzastopnih pacijenata sa elektivnom PCI. Ispitivana je prediktivna vrednost testova: LTA (svetlosna agregometrija), VerifyNow, Pleteletworks test, Impact-R i PFA-100. Pražne vrednosti za HPR odre ene su analizom ROC krive. Primarni ishemijski doga aj bio je kombinacija smrti, IM, ST i CVI. Primarni bezbednosni doga aj bilo je TIMI veliko i malo krvarenje. Dužina pra enja iznosila je godinu dana. Tri testa, LTA, VerifyNow i Plateletworks su pokazala da je HPR udružena sa pove anom u estaloš u kombinovanog ishemijskog doga aja. Ova 3 testa imala su i skromnu sposobnost da diskriminišu pacijente sa i bez kombinovanog ishemijskog doga aja: LTA (AUC 0,63; 95% CI 0,58-0,68), VerifyNow (AUC 0,62; 95% CI 0,57-0,67), Plateletworks (0,61; 95% CI 0,53-0,69). Druga 2 testa nisu bila u stanju da diskriminišu pacijente sa i bez ishemijskog doga aja nakon godinu dana. Nijedan od 5 testova nije bio u stanju da identifikuje pacijente pod rizikom od krvarenja. Ova studija dobro ilustruje sve nedostatke današnjih testova u smislu da testovi funkcije trombocita koji su trenutno u upotrebi, imaju ograni enu sposobnost da detektuju HPR. Upotrebljivost TFT u predvi anju MACE nakon PCI je u najboljem slu aju varijabilna i esto skromna. Sporno je da li TFT mogu da predvide MACE. Iako su neke studije utvrdile da je HPR povezana sa MACE, mnoge studije, posebno testovi „pored kreveta“, ne mogu pouzdano da diskriminišu bolesnike sa i bez MACE u toku perioda pra enja. TFT mogu biti korisni na nivou populacije, ali ne i na individualnom nivou<sup>199</sup>. Velike klini ke studije, koje bi pokazale da promena th, na bazi rezultata TFT, dovodi do poboljšanja ishoda, nisu sprovedene. TFT daju veoma ograni ene prognosti ke informacije o krvarenju, i njihova uloga po ovom

pitanju nije utvrđena. Iako je potreba za pronalaženjem klinički pouzdanih TFT koji otkrivaju kako trombotični, tako i hemoragijski rizik veća nego ikada, potrebno je kritički preispitivanje postojećih tehnika u svetlu kliničkih potreba. U budućnosti će najverovatnije doći do radikalnih promena u samoj tehnici izvođenja testova. Predlaže se upotreba nativne umesto antikoagulisane krvi, globalni stimulus, umesto nekoliko različitih agonista, uključujući generacije trombina zavisne od trombocita, sve sa ciljem procene funkcije trombocita u uslovima najpribližnijim fiziološkim. Tako će, za nove TFT morati da se izvrši identifikacija sigurnosnog prozora za svaki antitrombotični lek sa diskriminatornom vrednošću (sposobnost da diskriminiše individualne bolesnike pod različitim nivoima faktora rizika – c vrednost) i reklasifikacijskom vrednošću (sposobnost davanja dopunske vrednosti u prognostičkoj informaciji, iznad standardnih faktora rizika) TFT, utvrđenom u velikim kliničkim studijama<sup>199</sup>.

Na kraju nekoliko reči o ulozi funkcionalnog testiranja trombocita danas. HPR je dokazano nezavisan prediktor MACE, posebno ST, koja ima veoma lošu prognozu. Nema prospektivnog dokaza da TFT poboljšava ishode bolesnika. Moguće je da nikada nećemo dobiti taj dokaz<sup>200</sup>. HPR se lako može odrediti putem testova „pored kreveta“. Potrebno je razmotriti TFT kod visoko-rizičnih pacijenata lečenih klopidogrelom:

1. Povišen rizik od tromboze stenta:
  - 1.1. Visokorizične kliničke karakteristike: AKS, prethodna tromboza stenta, višesudovno stentiranje, visok BMI, dijabetes melitus.
  - 1.2. Kompleksna anatomija: bifurkacija, duga lezija, mali dijametar krvnog suda.
2. Povišen rizik od katastrofe ako se dogodi tromboza stenta:

Jedini preostali krvni sud, proksimalna LAD, nezaštićeno glavno stablo leve koronarne arterije, loša funkcija leve komore.
3. Razmotriti TFT da bi se odredio termin operacije

Ove indikacije, našle su svoje mesto u američkim i evropskim smernicama za lečenje: 2011 ACCF/AHA fokusiranom ažuriranju Smernica za lečenje akutnog

koronarnog sindroma bez ST elevacije, 2011 ACCF/AHA smernice za perkutane koronarne intervencije, ESC smernicama za lečenje akutnog koronarnog sindroma koji se prezentuje bez perzistentne ST elevacije: „Povećanje doze održavanja klopidogrela bazirano na testiranju funkcije trombocita se ne preporučuje rutinski, ali može biti razmotreno u odabranim slučajevima, preporuka IIb, nivo dokaza B“.

Genetsko testiranje i testiranje funkcije trombocita može biti razmotreno u odabranim slučajevima kada se koristi klopidogrel, preporuka IIb, nivo dokaza B“.

Predoziranje antikoagulantnih i antiagregacionih lekova je jedna situacija za koju je utvrđeno da je povezana sa povišenim rizikom od značajnih krvarenja i povišenim intrahospitalnim mortalitetom<sup>64 65</sup>. Korišćenje minimalne efektivne doze i prilagođavanje doze, kada je to potrebno, telesnoj masi, životnoj dobi, bubrežnoj funkciji, su finiji koraci kako smanjenju rizika od krvarenja na najmanju moguću meru. Fondaparinuks, LMWH, hirudin, argatroban, bivalirudin i GPIIb/IIIa blokatori se u najvećoj meri eliminišu preko bubrega, i zbog toga ne treba da se koriste, ili njihova doza treba da se smanji kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom, definisanom kao klirens kreatinina <30 ml/min<sup>64 65</sup>. UFH ostaje antikoagulans izbora u ovoj posebnoj kliničkoj situaciji, ali u potpunosti ne štiti od pojave krvarenja. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije postoji postepeno povećanje rizika od krvarenja sa UFH, slično onom, viđenom kod LMWH<sup>201</sup>. Nefrakcionisani heparin, LMWH, intravenski direktni inhibitori trombina, TNK-tPA, i GPIIb/IIIa blokatori, svi zahtevaju pažljivo doziranje, prilagođeno telesnoj težini<sup>33 58 202</sup><sup>201 203</sup>. Upotreba visokih udarnih doza i doza održavanja klopidogrela sa ciljem da se ubrza njegov učinak i da se prevaziđe HPR, posebno u okolnostima PCI, može biti od koristi u smislu kliničkih ishoda, iako je u CURRENT/OASIS 7 studiji ovo zapaženo samo kod bolesnika koji su lečeni putem PCI<sup>204</sup>, ali ne kada je studija analizirana po intention-to-treat principu, i postignuta je po ceni povišene učestalosti značajnih krvarenja<sup>3</sup>.

U određivanju dužine trajanja antitrombotičke terapije, uvek je važno pažljivo izbalansirati rizike vezane za krvarenje i antitrombotičke terapije, i zato odrediti najkraće moguće trajanje terapije. Kao primer, dvojna terapija aspirinom i klopidogrelom preporučuje se u dužini od 1 meseca nakon ugradnje običnog metalnog stenta (BMS) kod stabilnih pacijenata, i u trajanju od 6-12 meseci nakon AKS (bez obzira na vrstu

stenta) i nakon ugradnje stenta obloženog lekom (DES), bez obzira na kliničku dijagnozu. Produžavanje terapije iza ovog intervala se može smatrati izuzetkom više nego pravilom. Do sada je izvedena samo jedna randomizovana studija koja je pokazala da nema štete od prekida klopidogrela nakon godinu dana od ugradnje DES stenta<sup>205</sup>. Trenutno je u toku 11 randomizovanih studija koje porede različite dužine trajanja dvojne antiagregacione terapije u ovim okolnostima. U toku pisanja ovog rada, neke od navedenih studija su završene.

Optimalna dužina trajanja DAT je i dalje kontraverzna tema koja je predmet velikog interesovanja kliničkih istraživača, što se manifestuje velikim brojem nedavno publikovanih studija i meta analiza. Suština najnovijih otkrića iz ove oblasti se najbolje može sažeti u Evropskim smernicama za lečenje NSTEMI AKS objavljenih 2015-te godine na kongresu Evropskog Udruženja Kardiologa u Londonu<sup>206</sup>. Za većinu pacijenata sa AKS se i dalje preporučuje standardna dužina trajanja DAT od 12 meseci. U odabranim slučajevima, u zavisnosti od stepena ishemijskog rizika i rizika od krvarenja, ova dužina može biti duža ili kraća (Jainova preporuka IIb). Kod povišenog rizika od krvarenja, dužina DAT se i u NSTEMI AKS može smanjiti na 3-6 meseci nakon ugradnje stenta obloženog lekom<sup>207 208 209</sup>. Kod povišenog ishemijskog rizika (pacijenti sa PPIM, sa više od jednog PPIM, sa dijabetesom, sa bubrežnom insuficijencijom), dužina trajanja DAT se može produžiti iznad jedne godine, do 30-33 meseca, bilo da je bolesnik lečen konzervativno ili interventno sa ugradnjom DES stenta<sup>210 211</sup>.

Treba odabirati one antitrombotičke lekove, za koje su randomizovane studije pokazale da izazivaju manje krvarenja dok u isto vreme održavaju antiishemijsku efikasnost, posebno one, kod kojih se pokazalo da je smanjenje krvarenja povezano i sa smanjenjem mortaliteta i poboljšanjem kliničkih ishoda. To je slučaj sa fondaparinuxom u poređenju sa enoksaparinom u medikamentnom zbrinjavanju NSTEMI-AKS<sup>31</sup> i bivalirudina u poređenju sa UFH+GPIIb/IIIa blokatorima u primarnoj PCI sa STEMI<sup>30</sup>. Lekovi koji smanjuju stopu krvarenja a pokazuju neinferiorniju efikasnost, su takođe interesantni, iako je za odlučivanje o njihovom izboru važno razmotriti hemoragijski i ishemijski profil rizika svakog individualnog



pacijenta. Ovo je slučaj sa bivalirudinom u poređenju sa UFH+GPIIb/IIIa blokatorima u NSTEMI AKS<sup>33 212</sup>, i, verovatno, enoksaparin u poređenju sa UFH kod pacijenata sa elektivnom ili primarnom PCI<sup>55 213</sup>.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja raste 2 do 3 puta čak i sa monoterapijom aspirinom, u poređenju sa placebo, i sve doze aspirina su povezane sa povišenim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Rizik od ulceroznih komplikacija vezanih za aspirin je značajno povišen kod bolesnika preko 60 godina starosti, bolesnika sa ozbiljnim komorbiditetima, istovremene upotrebe NSAID, sistemskih kortikosteroida, antikoagulanasa ili drugih antitrombotičnih lekova. Opšte uzevši, nema dokaza za smanjenu efikasnost, ali ima jasnih dokaza za povećanu sigurnost sa manjim dozama aspirina<sup>3</sup>. Inhibitori protonske pumpe (PPI) pokazuju visok kapacitet za smanjivanje rekurentnih gastrointestinalnih krvarenja kod pacijenata sa povišenim rizikom od gastrointestinalnih neželjenih efekata koji su pod dugotrajnom terapijom aspirinom, iako nisu efikasni u prevenciji krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog trakta<sup>214</sup>. Pacijentima pod povišenim rizikom od gastrointestinalne toksikozne i na dugotrajnoj terapiji niskim dozama aspirina, preporučuje se dodavanje PPI u terapiju, da bi se smanjila učestalost gastrointestinalnih krvarenja<sup>215</sup>. Sa druge strane, postoji farmakološka interakcija između omeprazola i klopidozola<sup>216</sup>, koja izgleda da je bila povezana sa višom stopom kardiovaskularnih događaja u nekim manjim opservacionim studijama. Međutim, još uvek nema definitivnog mišljenja u pogledu kliničkog značaja ove interakcije, koja nije izgledala da utiče na kliničke ishode u jednoj prospektivnoj, ali donekle nedovoljno jakoj, randomizovanoj studiji<sup>217</sup> ili u druge dve velike opservacione serije bolesnika<sup>218 219 220</sup>. Pitanje da li inhibitori protonske pumpe treba da budu rutinski dodati u ionako dugu listu lekova potrebnih nakon AKS ili PCI, zahteva dalja istraživanja. Obzirom na troškove, polifarmaciju i pitanje pridržavanja propisane terapije, odnos troškova i efikasnosti, za sada se ne preporučuje rutinsko davanje PPI. Umesto toga, nedavno publikovani konsenzus eksperata o istovremenom uzimanju PPI i klopidozola podvlači i da su PPI indikovani kod bolesnika sa faktorima rizika za gastrointestinalno krvarenje koji zahtevaju antitrombotičnu terapiju<sup>221</sup>, kao što su bolesnici sa prethodnim krvarenjem iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta, bolesnici odmakle životne dobi, oni, koji istovremeno uzimaju varfarin, sistemske steroide ili NSAID, ili imaju H. Pylori infekciju.

Razvijene su brojne naprave za postizanje efikasnog zatvaranja femoralnog arterijskog mesta pristupa odmah nakon PCI, ali one nisu uspele da smanje značajna krvarenja iz mesta pristupa ili poboljšaju kliničke ishode<sup>63</sup>. Dosledni rezultati pokazuju da su smanjenje kalibra (veličine) arterijske košuljice (sheath), pravovremeno vađenje košuljice (manje od 6h), i upotreba radijalnog, umesto femoralnog mesta pristupa, povezani sa neposrednim smanjenjem periproceduralnih krvarenja. Korišćenje radijalnog mesta pristupa, umesto femoralnog, za koronarografiju i PCI, je izgleda izvanredno efikasno u sprečavanju krvarenja iz mesta pristupa<sup>61 62</sup>: objedinjeni rezultati 17 randomizovanih studija pokazuju redukciju krvarenja iz mesta pristupa od 78%, sa brojem lečenih bolesnika potrebnih da bi se sprečilo jedno krvarenje od samo 39<sup>61</sup>. Da li korišćenje radijalnog pristupa kod PCI u AKS poboljšava kliničke ishode, testira se u randomizovanoj kliničkoj studiji RIVAL, na 7000 pacijenata<sup>222</sup>. U međuvremenu, velika opservaciona analiza baze podataka sugerisala je da je kod bolesnika sa povišenim rizikom od krvarenja, upotreba bivalirudina u PCI i naprava za zatvaranje, povezana sa nižim stopama krvarenja<sup>223</sup>.

Uzimajući u obzir brigu zbog povišenog rizika od krvarenja kod bolesnika sa produženom trojnom terapijom sa oralnim antikoagulantima (atrijalna fibrilacija, venska tromboza, plućna embolija, mehaničke veštačke valvule), aspirina i tienopiridina, ima smisla smanjivanje preklapanja ovih lekova, i stoga odabir običnih metalnih stentova umesto onih, obloženih lekom, da bi se omogućilo bezbedno rano prekidanje uzimanja klopidogrela. Odabir antitrombotske terapije nakon PCI kod ovih bolesnika treba verovatno da bazira na individualnim osobinama bolesnika, obzirom da retrospektivne analize sugerišu da trojna terapija obezbeđuje najbolji odnos koristi i štete, pod uslovom da se lečenje klopidogrelom sprovodi što je kraće moguće<sup>219</sup>. Opšte uzevši, ukoliko je pacijent pod povišenim rizikom od sistemske tromboembolije koja zahteva oralne antikoagulanse (veštačka mitralna valvula, nedavna venska tromboza ili plućna embolija, ili atrijalna fibrilacija sa CHA2DS2-VASC skorom >1), trojna antitrombotička terapija (aspirin+klopidogrel+oralni antikoagulant) treba da bude korišćena dok klopidogrel može da bude bezbedno prekinut. Kada se smanji rizik od tromboze stenta, treba da se razmotri uzimanje samo oralnog antikoagulansa<sup>169</sup>, iako nedostaju savremene studije iz ove oblasti. To je zapravo podsticaj da se koriste obični metalni stentovi za vreme PCI kod ovih bolesnika, da bi se prekinuo klopidogrel nakon 4

nedelje. Kod pacijenata sa nižim rizikom od sistemske tromboembolije kod kojih oralna antikoagulantna terapija nije obavezna već je opcionalna (np. CHADS2 skor 0-1), pogotovo kod onih sa povišenim rizikom od krvarenja (np. >75 godina starosti, teška bubrežna insuficijencija, nedavno gastrointestinalno krvarenje, prethodni šlog, nekontrolisana hipertenzija) – lekari mogu razmotriti mogućnost dvojne antiagregacione terapije u toku nekoliko nedelja pre nego što ponovo vrata oralne antikoagulanse i prekinu jedan antitrombocitni lek, ili, dugoročno zadrže pacijenta na dvojnoj antiagregacionoj terapiji, obzirom da je ona efikasnija u sprečavanju trombotičnih događaja u poređenju sa aspirinom kao monoterapijom, bar kod onih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji se smatraju nepogodnim za vitamin K antagoniste<sup>169</sup>. Za dugoročnu upotrebu, kada postoji potreba za klopidogrelom, preporučuje se upotreba samo oralnog antikoagulansa umesto kombinacije antagonista vitamina K sa aspirinom<sup>169</sup><sup>160</sup>. Za pacijente koji razviju AKS dok su na oralnoj antikoagulantnoj terapiji, treba razmotriti dodavanje antitrombocitne terapije, ali optimalno trajanje trojne terapije kod ovih bolesnika je nepoznato, i verovatno treba da se minimalizuje, posebno kod onih, kod kojih nije ugrađen stent, sa ciljem smanjenja rizika od krvarenja.

Kao što je naznačeno u smernicama Evropskog Udruženja Kardiologa, krvarenje može biti zbrinuto jednostavnim sredstvima. Ponekada se antitrombotična terapija mora delimično ili potpuno ukinuti, a nekada čak i antagonizovati pomoću specifičnih lekova i mera. Kod pacijenata sa ugrađenim stentom i kod kojih je indikovana dvojna antiagregaciona terapija, uzdržavanje od jednog ili oba antitrombocitna leka se uvek mora razmotriti, što pacijenta stavlja pod rizik od tromboze stenta; zato, se koristi od prekid terapije moraju odvagati u odnosu na rizike ST, pa prekid terapije, treba uvek da se razmatra kao privremena mera. Smernice za perioperativno postupanje sa antitrombocitnim lekovima<sup>224</sup> obezbeđuju koristan algoritam (Tabela 57). Kada god je to moguće, treba nastaviti sa antitrombocitnom terapijom nakon što se reši krvarenje.

Bolesnici sa AKS mogu doživeti krvarenje zbog intervencija koje se preduzimaju kao i zbog neželjenih dejstava antitrombotične terapije. Malo krvarenje obično ne zahteva medicinsku pažnju za vreme akutne faze. Postoje ipak dokazi da, nakon otpusta, minorna ili neprijatna krvarenja mogu navesti pacijente na prekid antitrombocitne terapije, što može dovesti do rekurentnih ishemijskih događaja<sup>25</sup><sup>225</sup><sup>226</sup><sup>227</sup>. Pacijenti koji dožive značajno ili teško krvarenje treba da budu intenzivno praćeni, poželjno u koronarnoj jedinici ili intenzivnoj nezi. Treba razmotriti davanje

transfuzija krvi za hemodinamski nestabilne bolesnike (ukljujuju i bolesnike sa aktivnim teškim krvarenjem) i oni ne treba da budu subdozirani. Prekid antitrombotičke terapije može biti povezan sa rekurentnim ishemijskim događajima. Inhibitori protonske pumpe treba da budu lekovi prve linije u terapiji i profilaksi gastrointestinalnih oštećenja izazvanih aspirinom<sup>215 221 227</sup>. Ovo, i dodatno lokalno endoskopsko lečenje, mogu dovesti do kontrole gastrointestinalnog krvarenja, i na taj način se može izbjeći prekid antitrombotičke terapije. Odluka o prekidanju antitrombotičke terapije mora da se donosi isključivo na individualnoj bazi<sup>215</sup>.

Zbrinjavanje krvarenja u posebnim situacijama može biti sažeto kao što sledi:

- Minorna krvarenja treba da budu zbrinjavana bez prekida aktivnih terapija (klasa preporuka I, nivo dokaza C).
- Veliko krvarenje zahteva prekid antikoagulantne i antitrombotičke terapije, sve dok krvarenje nije kontrolisano adekvatnim merama hemostaze (klasa preporuka I, nivo dokaza C).
- Transfuzije krvi mogu imati štetne efekte na ishod i zbog toga treba da budu individualno razmatrane, ali ih ne treba davati hemodinamski stabilnim bolesnicima sa hematokritom >25% i hemoglobinom >8g/dL (klasa preporuka I, nivo dokaza C).

**Tabela 57: perioperativni postupak sa antitrombocitnim lekovima kod bolesnika sa koronarnim stentovima: preporuke Francuske Radne Grupe za Anesteziju i Intenzivnu negu<sup>224</sup>**

Hemoragijski rizik invazivne procedure ili hirurške operacije			
	Visok	Srednji	Nizak
Rizik od tromboze stenta			
Visok	Odložiti intervenciju (6-12 mes. nakon stenta. Ako to nije mogu e: Prekinuti aspirin-klopidogrel 5 dana ili prekinuti aspirin klopidogrel maksimalno 10 dana i zameniti	Odložiti intervenciju (6-12 mes. nakon stenta. Ako to nije mogu e: zadržati aspirin, prekinuti klopidogrel 5 dana	Zadržati i aspirin i klopidogrel
Umeren	Prekinuti aspirin-klopidogrel 5 dana ili prekinuti aspirin klopidogrel maksimalno 10 dana i zameniti	Zadržati aspirin, prekini klopidogrel 5 dana	Zadržati aspirin i klopidogrel ili zadržati aspirin i prekinuti klopidogrel 5 dana
Visok hemoragijski rizik: intervencija se ne može obaviti pod DAT; umeren: intervencija se može obaviti pod samo aspirinom; nizak: intervencija se može obaviti i pod aspirinom i pod klopidogrelom. Rizik od DES tromboze visok: Plasiran u trajanju od <6 meseci do 1 godine ili pacijent koji zahteva klopidogrel i aspirin ili pacijent sa faktorom rizika; umeren: plasiran u trajanju od >6 meseci do godine.			

## ZAKLJU CI

Ključni zaključci ove studije, a samim tim i njen naučni doprinos, mogli bi se sažeti u sledeće:

1. Većina krvarenja u kliničkim okolnostima elektivne PCI je blaga, (BARC 2) krvarenja.
2. Retka teža (BARC 3) krvarenja se u pogledu prognoze ne razlikuju od onih u akutnom koronarnom sindromu i udružena su sa povišenim mortalitetom.
3. Pripadnost istovremeno najnižem kvartilu vrednosti testova ASPI i ADP POSLE PCI, bio je udružen sa statistički značajno većom učestalošću u težim (BARC 3) krvarenjima.
4. Nezavisni prediktori svih i blagih (BARC 2) krvarenja kod naših bolesnika bili su: ženski pol, prethodno preležani infarkt miokarda i vrednosti testa funkcije trombocita ADP 24h nakon PCI ispod medijane.
5. Rizik od krvarenja je bio dugoročan, trajao je mesecima, a bio je najveći u prvih tri meseca nakon perkutane koronarne intervencije.
6. Iako se radi o pretežno elektivnoj populaciji bolesnika, sa niskim rizikom od krvarenja, pokazali smo da su vrednosti testa funkcije trombocita ADP 24h nakon PCI ispod medijane, udružene sa povećanom učestalošću u svim i blagim krvarenjima i to dugoročno, u toku više meseci nakon intervencije.

Pored navedenog, na osnovu rezultata naše studije možemo zaključiti:

7. Grupa sa svim krvarenjima se razlikovala od grupe bez krvarenja po sledećim kliničkim karakteristikama:
  - Većinom zastupljenost u ženskog pola;
  - Nižom prosečnom telesnom težinom;
  - Manjom zastupljenost u prethodno preležanog infarkta miokarda;

- Nižom prose nom vrednoš u testa ADP pre PCI;
  - Nižom prose nom vrednoš u testa ADP posle PCI;
8. Grupa sa svim krvarenjima se nije razlikovala od grupe bez krvarenja ni po jednoj angiografskoj karakteristici.
9. Stopa ishemijskih neželjenih sranih događaja u skladu je sa ekivanom, obzirom na kliničke i angiografske karakteristike.
10. Grupe sa i bez kombinovanog neželjenog sranih događaja (tromboza stenta, nefatani infarkt miokarda, perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda, hirurška revaskularizacija, rehospitalizacija zbog sranih uzroka i CVI) u toku perioda praćenja, razlikovale su se po sledećim kliničkim i angiografskim karakteristikama:
- Većom učestalošću u prethodnog CABG;
  - Manjim udelom bolesnika bez tegoba i većim udelom bolesnika sa tipičnim tegobama na kontroli nakon 12 meseci;
  - Redovnim uzimanjem aspirina na kontroli nakon 12 meseci;
11. Nezavisni prediktori kombinovanog MACE nakon 12 meseci, dobijeni Cox-ovom univarijantnom analizom su: tipične tegobe nakon 12 meseci, odsustvo tegoba nakon 12 meseci i prethodni CABG.
12. Nezavisni prediktori kombinovanog MACE u modelu multivarijantne analize sa dve varijable kod kojih je dostignuta statistička značajnost u univarijantnoj analizi: prethodni CABG, tipične tegobe nakon 12 meseci:
- tipične tegobe nakon 12 meseci
  - prethodni CABG;
13. Grupe sa i bez kardiogene smrti u toku perioda praćenja razlikovale su se po sledećim kliničkim i angiografskim karakteristikama:

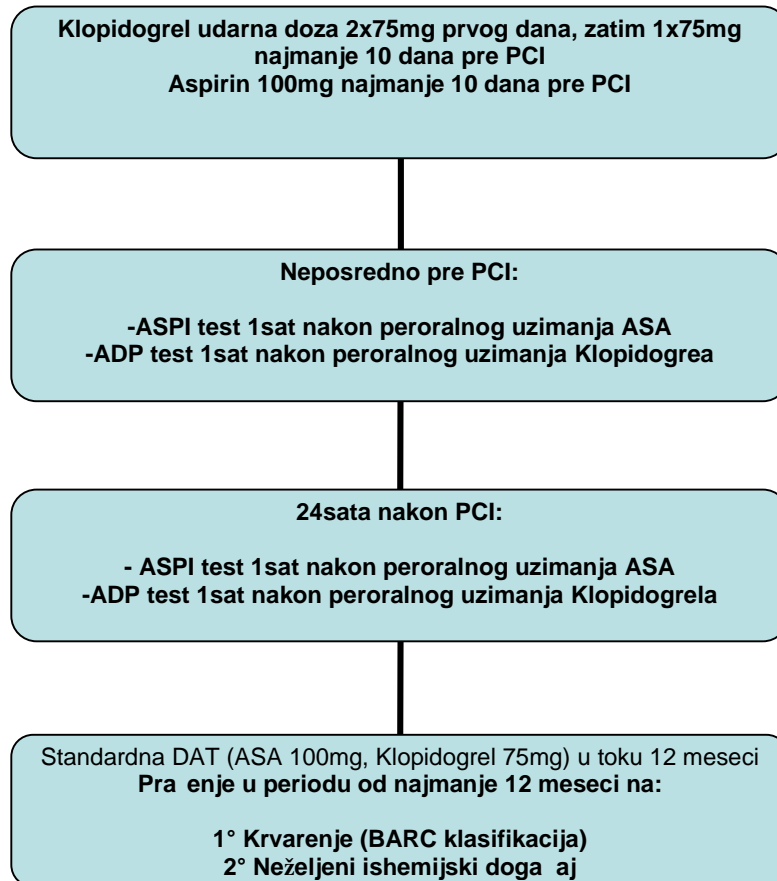
- Ve om u estaloš u tromboze stenta u toku perioda pra enja;
- Ve om u estaloš u pojave CVI u toku perioda pra enja;
- Ve om u estaloš u pojave BARC 3 krvarenja u toku perioda pra enja.

14. Nezavisni prediktori kardiogene smrti u toku perioda pra enja, dobijeni Cox-ovom univarijantnom analizom su:

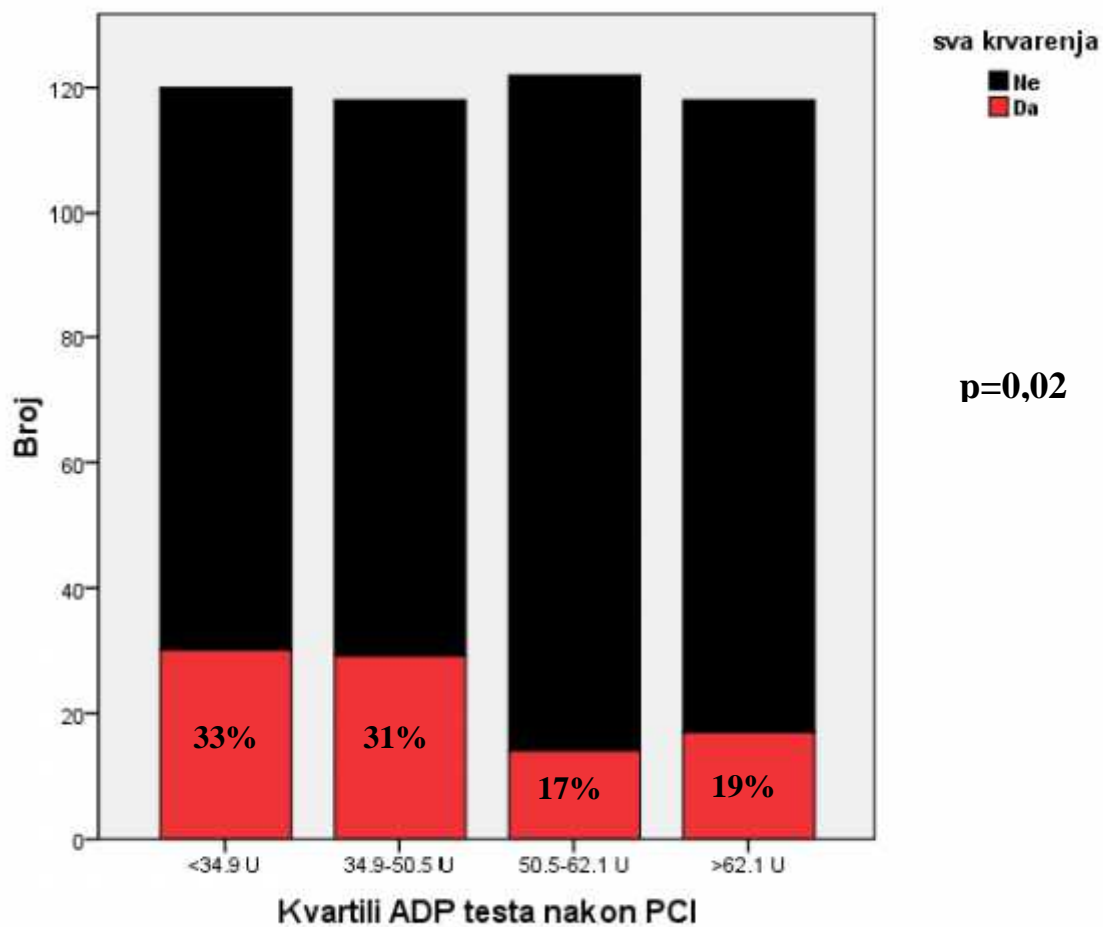
- tromboza stenta u toku perioda pra enja;
- pojava CVI u toku perioda pra enja



## Dijagram 1: Metodologija rada sa pacijentima u studiji

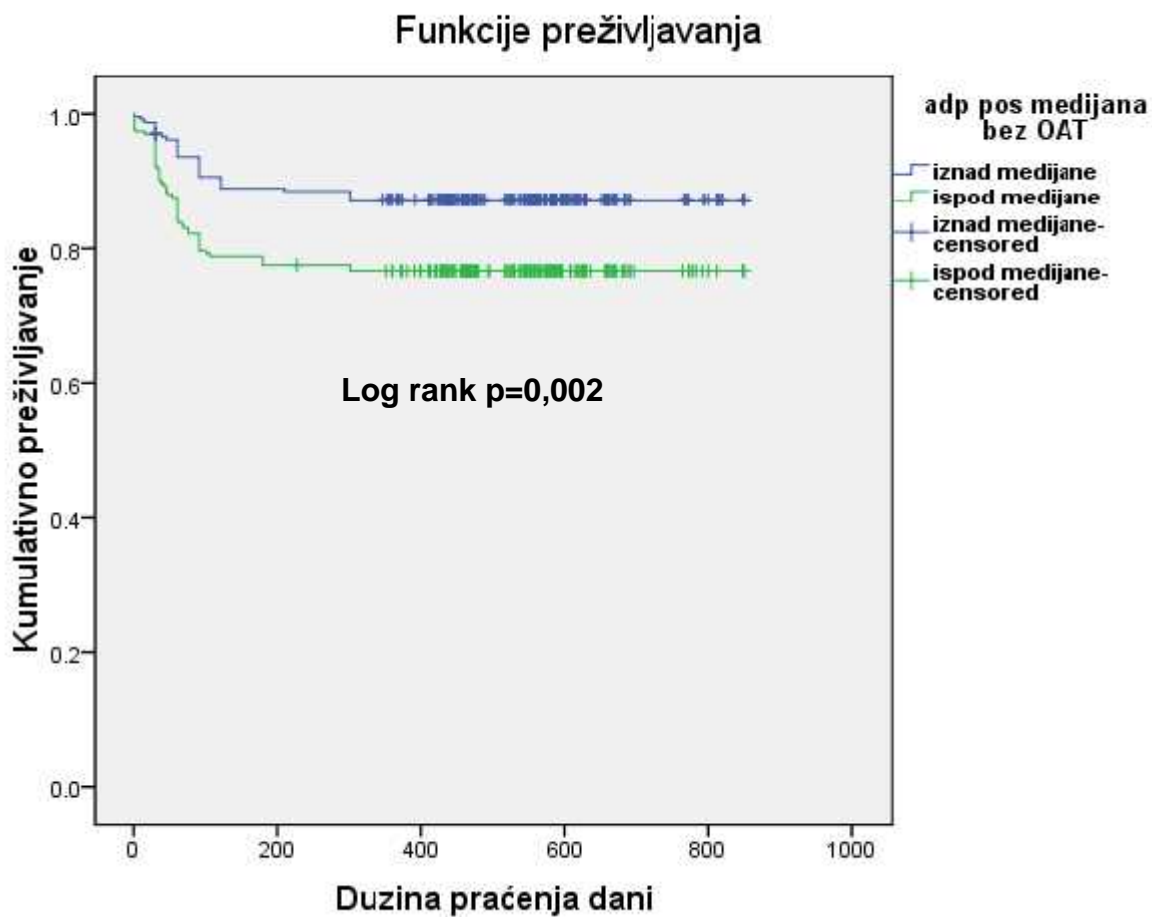


**Grafikon 1: Kvartili vrednosti testa ADP nakon PCI i u estalost krvarenja.**



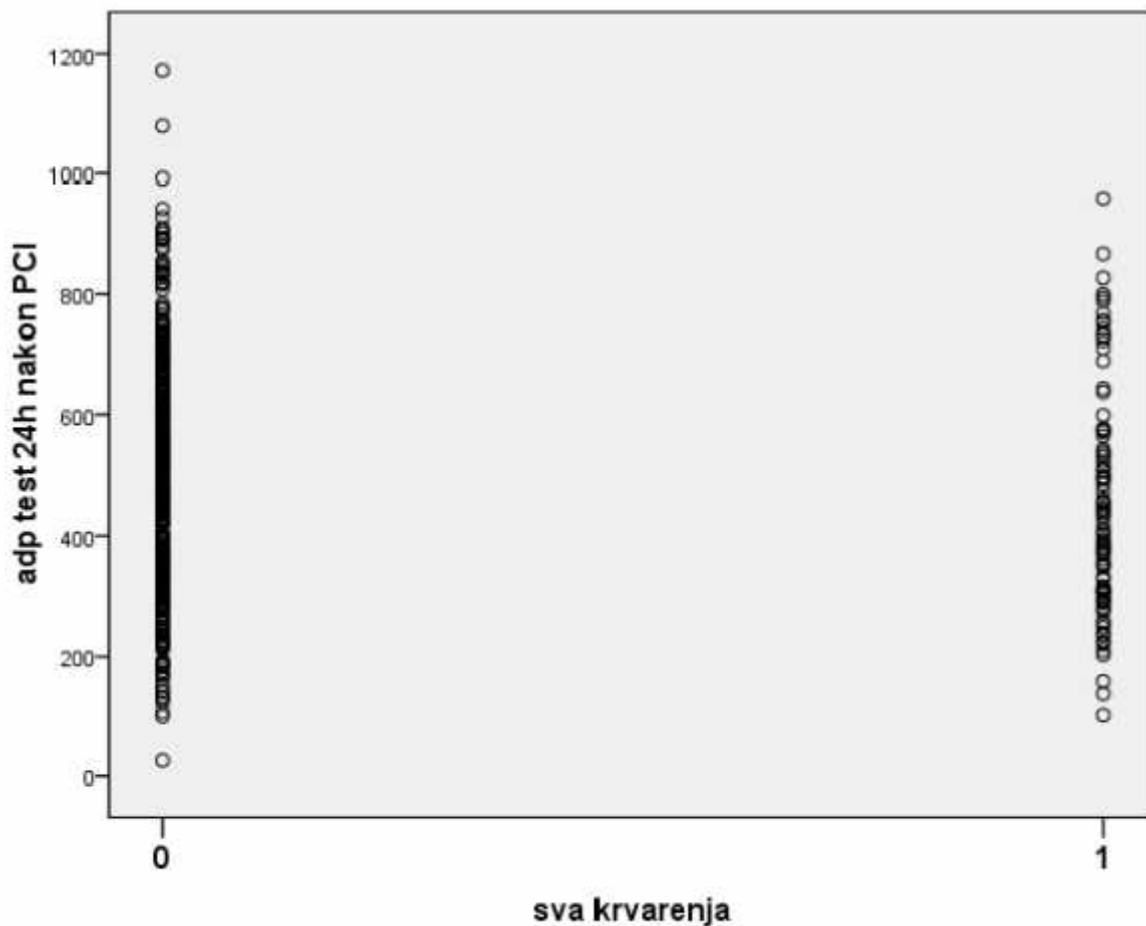
U estalost svih krvarenja je zna ajno ve a u najnižem i drugom kvartilu u pore enju sa tre im i najvišim kvartilom vredosti testa ADP nakon PCI.

**Grafikon 2: Sloboda od BARC 2 krvarenja u zavisnosti od vrednosti testa ADP nakon PCI, iznad ili ispod medijane.**



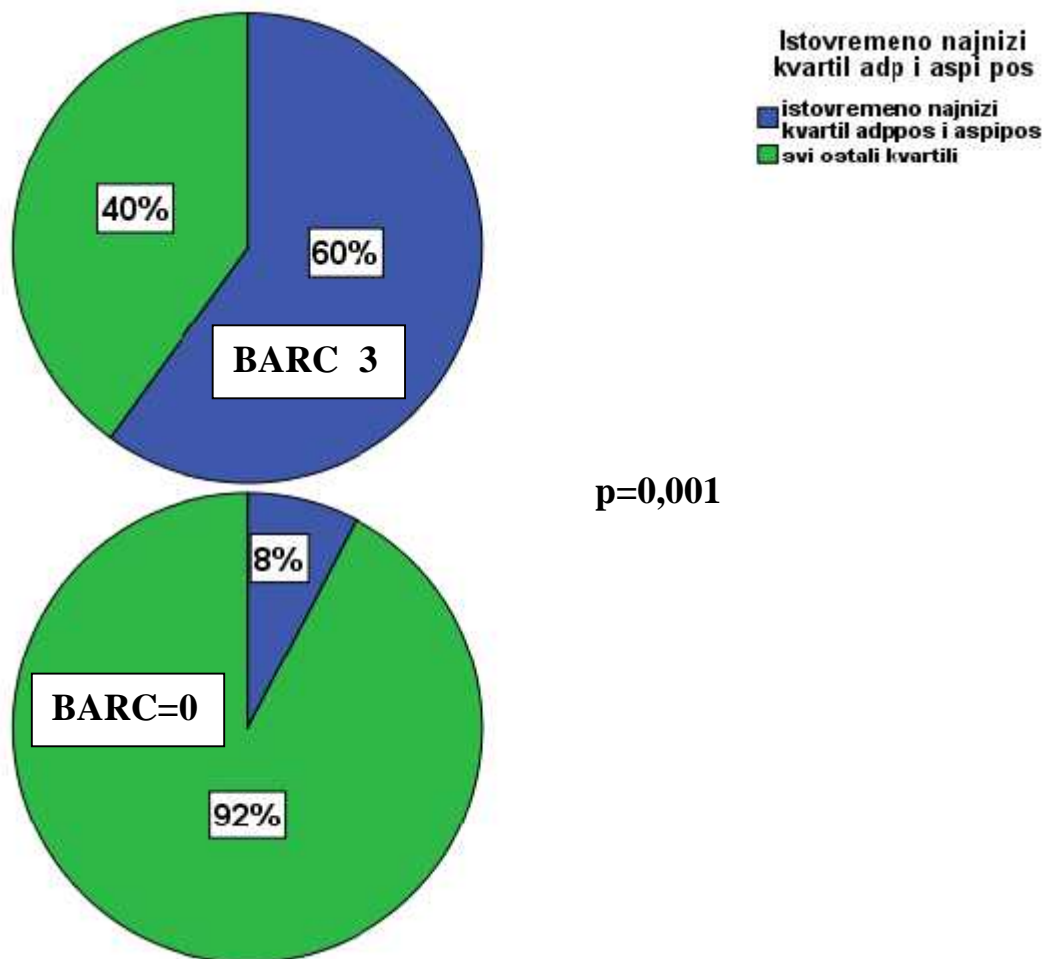
U stalost krvarenja je bila statistički visoko značajno veća u grupi bolesnika čije su vrednosti testa ADP nakon PCI bile ispod medijane od 50,5 U, u poređenju sa grupom bolesnika čije su vrednosti ovog testa bile iznad medijane (Log Rank  $p=0,002$ ).

**Grafikon 3: Grafikon rasejanja vrednosti testa ADP nakon PCI u odnosu na pojavu/odsustvo krvarenja.**



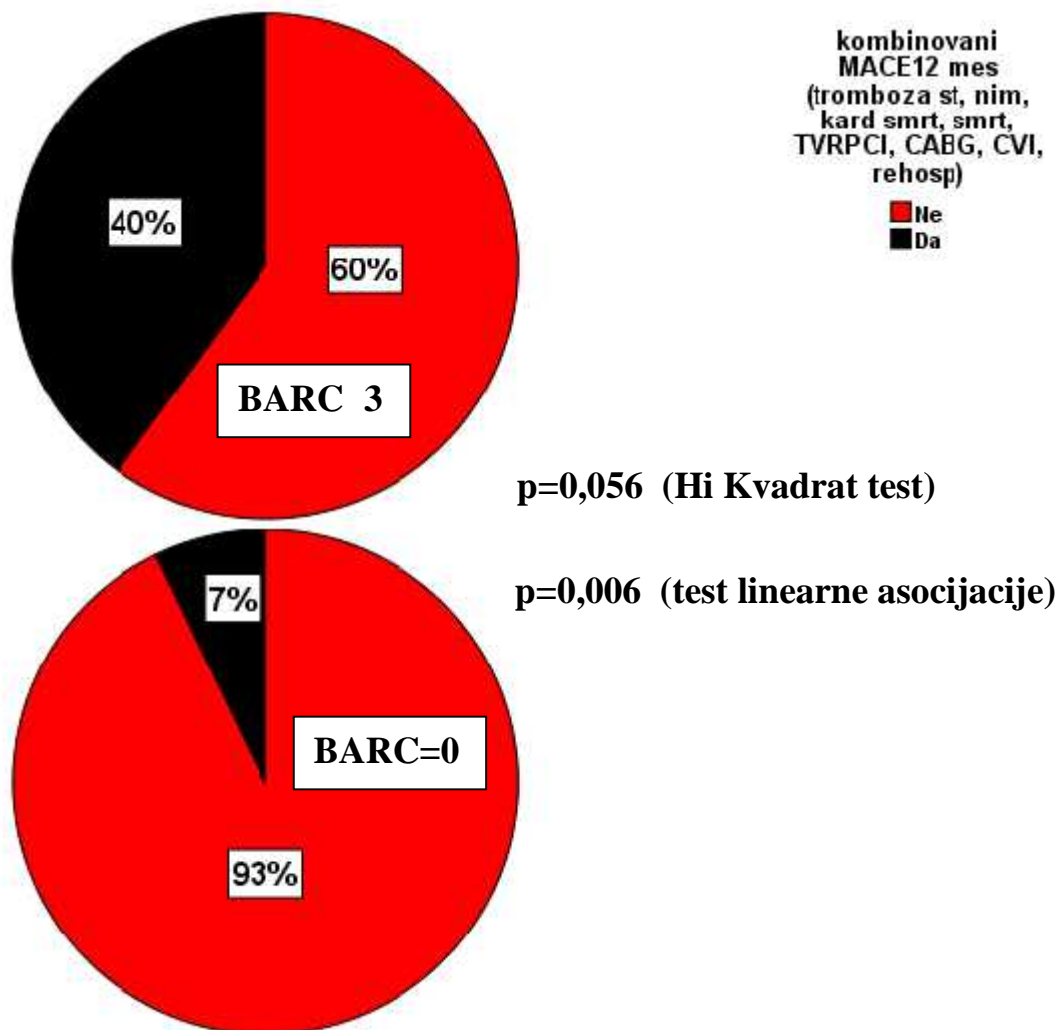
Iako su srednje vrednosti  $\pm$  SD ADP testa nakon PCI bile statisti ki zna ajno niže u grupi sa krvarenjem, u pore enju sa grupom bez krvarenja, preklapanje vrednosti ovog testa izme u grupa sa i bez krvarenja, je onemogu ilo odre ivanje praznih vrednosti.

**Grafikon 4: Istovremeno najniži kvartil ASPI i ADP testova i BARC 3 krvarenja.**



Zastupljenost bolesnika u istovremeno najnižem kvartilu vrednosti testova ASPI i ADP nakon PCI, je visoko statisti ki zna ajno ve a u grupi bolesnika sa BARC 3 krvarenjima u pore enju sa grupom bolesnika bez krvarenja.

**Grafikon 5: BARC 3 i kombinovani MACE (KMACE)**



Uestalost kombinovanog MACE je ve a u grupi sa BARC 3 krvarenjima, u pore enju sa grupom bez krvarenja.

## LITERATURA

---

<sup>1</sup> Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Topol EJ. Standard vs. High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention, The Gravitas Randomized Trial. *JAMA* 2011; 305(11): 1097-1105.

<sup>2</sup> Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Antoniucci D. High Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading and Long-term Cardiovascular Events Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306(11): 1215-1223.

<sup>3</sup> Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Yusuf S. Dose comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes, The Current-Oasis 7 Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.

<sup>4</sup> Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, Tantry US. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1827

<sup>5</sup> Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):542-9.

<sup>6</sup> Steg PG, James SK, Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619

<sup>7</sup> Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.

<sup>8</sup> Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988;78:486–502

<sup>9</sup> Yusuf S, Fox KAA, Tognoni G, Mehta SR, et al, for the the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators (CURE): Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502

<sup>10</sup> Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, Servi SD, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson M, Antman EM, M.D., for the TRITON–TIMI 38 Investigators: Prasugrel

---

versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

<sup>11</sup> Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–66.

<sup>12</sup> Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, Caixeta A, Feit F, Manoukian SV, White H, Bertrand M, Ohman EM, Parise H, Lansky AJ, Lincoff M, Stone GW. Impact of Bleeding on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trials. *Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:654–64.

<sup>13</sup> Mehta SR, Yusuf S, Fox KAA, Tognoni G, et al, for the the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators (CURE): Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527–33.

<sup>14</sup> Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, Caterina RD, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KAA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FWA, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur HJ* 2011; 32: 1854–1864.

<sup>15</sup> Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, Bell WR, Knatterud G, Robertson TL, Terrin ML. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1–11.

<sup>16</sup> Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries [GUSTO] IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:775–782.

<sup>17</sup> Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1193–1204.

<sup>18</sup> Verheugt FWA, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in PCI. *JACC interv* 2011;4:191–197.

<sup>19</sup> Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J,



---

Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

<sup>20</sup> Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007;154:3–11.

<sup>21</sup> Schulman S, Kearon C, on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thrombosis and Haemostasis* 2005;3:692–694.

<sup>22</sup> European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the prophylaxis in venous thromboembolic risk in non-surgical patients. London JDR, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/053704en.pdf>.

<sup>23</sup> Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24: 1815–1823.

<sup>24</sup> Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, Li Y, Delhaye C, Wakabayashi K, Maluenda G, Syed AI, Collins SD, Gonzalez MA, Gaglia MA Jr, Xue Z, Kaneshige K, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Pichard AD, Waksman R. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J* 2010;159:871–875.

<sup>25</sup> Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, Steinberg DH, Kaneshige K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Impact of nuisance bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;102:1614–1617.

<sup>26</sup> Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials—proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007;99:288–290.

<sup>27</sup> Rao SV, Eikelboom J, Steg PG, Lincoff AM, Weintraub WS, Bassand JP, Rao AK, Gibson CM, Petersen JL, Mehran R, Manoukian SV, Charnigo R, Lee KL, Moscucci M, Harrington RA, Academic Bleeding Consensus Multidisciplinary Working Group. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *Am Heart J* 2009;158:881–886.

<sup>28</sup> Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg P, White H. Standardized

---

Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;123:2736–2747.

<sup>29</sup> Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.

<sup>30</sup> Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.

<sup>31</sup> Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.

<sup>32</sup> Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Lincoff AM, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Harrington RA. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:809–816.

<sup>33</sup> Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ, ACUTY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA* 2007;298:2497–2506.

<sup>34</sup> Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?. *Crit Care Med* 2001;29:227–234.

<sup>35</sup> Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.

<sup>36</sup> Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation* 2008;117: 478–484.

<sup>37</sup> Reinecke H, Trey T, Wellmann J, Heidrich J, Fobker M, Wichter T, Walter M, Breithardt G, Schaefer RM. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2003;24:2142–2150.

<sup>38</sup> Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–2367.

- 
- <sup>39</sup> Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1–9.
- <sup>40</sup> Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345: 1230–1236.
- <sup>41</sup> Silvain J, Pena A, Cayla G, Brieger D, Bellemain-Appaix A, Chastre T, Vignalou JB, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur Heart J* 2010;31:2816–2821.
- <sup>42</sup> Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD002042.
- <sup>43</sup> Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104(suppl):34C–38C.
- <sup>44</sup> Naruse Y, Sato A, Hoshi T, Aonuma K, et al. Triple Antithrombotic Therapy Is the Independent Predictor for the Occurrence of Major Bleeding Complications: Analysis of Percent Time in Therapeutic Range. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:444-451.
- <sup>45</sup> Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Coron Artery Dis* 1992;3:1189 –1207
- <sup>46</sup> Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
- <sup>47</sup> Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:1200–1206.
- <sup>48</sup> Serebruany V, Rao SV, Silva MA, Donovan JL, Kannan AO, Makarov L, et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications, *Eur Heart J* 2010; 31, 227–235.
- <sup>49</sup> Legalery P, Schiele F, Seronde MF, Blonde MC, Caulfield F, Bassand JP. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J.* 2005;26:2623-29.
- <sup>50</sup> De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Jüni P, Fearon WF. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.

- 
- <sup>51</sup> Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr, Himbert D, Allegrone J, Van de Werf F. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007;167:68–73.
- <sup>52</sup> Fox KAA, Carruthers K, Steg PhG, Avezum P, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA, for the GRACE Investigators. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:667–675.
- <sup>53</sup> Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104(suppl):34C–38C.
- <sup>54</sup> Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, Pinnow EE, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Weissman NJ, Lindsay J, Fuchs S. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930–935.
- <sup>55</sup> Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
- <sup>56</sup> Hamon M, Filippi-Codaccioni E, Riddell JW, Lepage O. Prognostic impact of major bleeding in patients with acute coronary syndromes. A systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention* 2007;3:400–408.
- <sup>57</sup> Vranckx P, Leonardi S, Parrinello G, Rao SV, Mehran R, Valgimigli M. Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. *European Heart Journal* (2014) 35, 2524–2529.
- <sup>58</sup> Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–863.
- <sup>59</sup> Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al., for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
- <sup>60</sup> Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–54.
- <sup>61</sup> Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic

---

overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 349–356.

<sup>62</sup> Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132–140.

<sup>63</sup> Koreny M, Riedmoller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Mollner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;291:350–357.

<sup>64</sup> Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.

<sup>65</sup> Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation* 2006; 114:1380–1387.

<sup>66</sup> Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, Kahn SF, May HT, Samuelson KM, Muhlestein JB, Carlquist JF. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563–2570.

<sup>67</sup> Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–518.

<sup>68</sup> Eugenia Nikolsky, Roxana Mehran, George Dangas, Martin Fahy, Yingbo Na, Stuart J. Pocock, A. Michael Lincoff, and Gregg W. Stone; Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart* 2007; 28: 1936–1945.

<sup>69</sup> Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhubl SR, Wolski KE, Topol EJ. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:994–998.

<sup>70</sup> Robertson T, Kennard ED, Mehta S, Popma JJ, Carrozza JP Jr, King SB III, Holmes DR, Cowley MJ, Hornung CA, Kent KM, Roubin GS, Litvack F, Moses JW, Safian R, Desvigne-Nickens P, Detre KM. Influence of gender on in-hospital clinical

---

and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry. *Am J Cardiol* 1997;80:26K–39K.

<sup>71</sup> Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M et al., The EPIC Investigators. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343:881–886.

<sup>72</sup> The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade an low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.

<sup>73</sup> The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled balloonangioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet* 1998;352:87–92.

<sup>74</sup> Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, Peterson E, Lakkis N, Herrmann HC, Palabrica TM, Gibson CM; TIMI Study Group. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2374–2379.

<sup>75</sup> Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:166–286.

<sup>76</sup> Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. 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. *J Am Med Assoc* 2004;292:45–54.

<sup>77</sup> Ferguson JJ III, Cohen M, Freedman RJ Jr, Stone GW, Miller MF, Joseph DL, Ohman EM. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1456–1462.

<sup>78</sup> ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2: 349, 1988.

- 
- <sup>79</sup> Baigent C, Collins R: Aspirin and heparin. In Hennekens CH (ed): *Clinical trials in Cardiovascular Disease: Companion to Braunwald's Health Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1999, p 60.
- <sup>80</sup> Laskey MAL, Deutsch E, Hirshfeld JW, Kussmaul WG, Barnathan E, Laskey WK. Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in patients with coronary arterial thrombus. *Am J cardiol* 1990; 65: 179.
- <sup>81</sup> The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantaion (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
- <sup>82</sup> Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. Importance of antithrombin therapy during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 96B-100B.
- <sup>83</sup> Oltrona L, Eisenberg PR, Lasala JM, Sewall DJ, Shelton ME, Winters KJ. Association of heparin-resistant thrombin activity with acute ischemic complications of coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 2064-2071.
- <sup>84</sup> Mabin TA, Holmes DR Jr, Smith HC et al. Intracoronary thrombus: Role in coronary occlusion complicating PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1985; 3: 198-202.
- <sup>85</sup> Matthai WH Jr, Kurnik PB, Groh WC, Untereker WJ, Siegel JE. Antithrombin activity during the period of percutaneous coronary revascularization . *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1248-56.
- <sup>86</sup> Schachinger V, Allert M, Kasper W et al. Adjuvant intracoronary infusion of antithrombin III during PTCA: Results of prospective randomized trial. *Circulation* 1994; 90: 2258-2266.
- <sup>87</sup> Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, Collet JP, Steinhubl SR, Montalescot G. Intravenous Low-Molecular-Weight Heparins Compared With Unfractionated Heparin in Percutaneous Coronary Intervention Quantitative Review of Randomized Trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2423-2430.
- <sup>88</sup> Yusuf S, Mehta SR et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464-76.
- <sup>89</sup> Yusuf S et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The OASIS-6 Randomized Trial *JAMA*, April 5, 2006—Vol 295, No. 13: 1519-1530.
- <sup>90</sup> Santos MT, Valles J, Aznar J et al. Prothrombotic effects of Erythrocytes on platelets reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997; 95: 63-68.
- <sup>91</sup> Rocca B, Fitzgerald GA et al. simply read: Erythrocytes modulate platelet function. Should we rethink the way we give aspirin. *Circulation* 1997; 95: 11-13.
- <sup>92</sup> Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1287-94.

- 
- <sup>93</sup> Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and Dipyridamol in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1998; 318: 1714-1719.
- <sup>94</sup> Mufson L, Black A, Roubin G, et al. A randomized trial of aspirin in PTCA: Effect of high vs. low dose aspirin on major complications and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 236A.
- <sup>95</sup> Ridker PM et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-839.
- <sup>96</sup> Chesebro JH et al. Antiplatelet therapy in coronary disease progression: Reduced infarction and new lesion formation. *Circulation* 1989; 80: II-266.
- <sup>97</sup> Lewis HD Jr, Davis JW et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
- <sup>98</sup> Cairns JA, Gent M, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
- <sup>99</sup> Theroux P, Quimet H, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
- <sup>100</sup> Henderson W, Goldman S, et al. Antiplatelet or anticoagulant therapy after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of clinical trials. *Ann Intern Med* 1989; 743-750.
- <sup>101</sup> Levin MN, Hirsh L, et al. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1992; 102: 352S-363S.
- <sup>102</sup> Alexander JH, Harrington RA, et al., on behalf of the PURSUIT Investigators. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1147-1151.
- <sup>103</sup> White CW, Chaitman B, et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the acute ischemic complications of angioplasty but do not prevent restenosis: results from the ticlopidine trial. *Coronary Artery Dis* 1991; 2: 757.
- <sup>104</sup> Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, Caterina RD, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2004) 25, 166–181.
- <sup>105</sup> Grottemeyer KH, Scarafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Tes* 1993; 71: 397-403.



- 
- <sup>106</sup> Poggio ED, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. The prevalence of aspirin resistance in cardiac patients as measured by platelet aggregation and the PFA-100. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 254A (abstract).
- <sup>107</sup> Stiegler H, Fischer Y, Niederau C, et al. Evidence for variable platelet response to low-dose ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 254A (abstract).
- <sup>108</sup> Dembinska-Kiec A, Virgolini I, et al. Ticlopidine and platelet function in healthy volunteer. *Thrombosis Research* 1992; 65: 559-570.
- <sup>109</sup> Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Gianbartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE, for Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators:. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- <sup>110</sup> Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J, Neuman F-J, Schoemig A, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy. Six months angiographic follow-up of the Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 96:462-467.
- <sup>111</sup> Schuhlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schoemig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. Analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 95: 2015-2021.
- <sup>112</sup> Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Chierchia S, Oto A, White C, McFadden EP, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
- <sup>113</sup> Urban P, Macaya C, Rupprecht H-J, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L, for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-2132.
- <sup>114</sup> Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17.
- <sup>115</sup> Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501.
- <sup>116</sup> de Caterina R, Sicari R, Bornane W, et al. Benefit/risk profile of combined antiplatelet therapy with Ticlopidine and Aspirin. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 65: 504-510.

- 
- <sup>117</sup> Hurana S, Westley S, et al. Is it possible to expedite the antiplatelet effect of Ticlopidine? 1996 Transcatheter therapeutics (TCT-VIII) meeting Washington Hospital, Washington D.C. *J Inv. Card* 1996; 8: 65.
- <sup>118</sup> Heptinstall S, May JA, Sanderson HM, et al. Effects of ticlopidine administered to healthy volunteers on platelet function in whole blood. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74: 1310-5.
- <sup>119</sup> Russo RJ, Stevens KM, Normal SL, et al. Ticlopidine administration after stent placement: frequency of adverse reactions. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Suppl A): 353A.
- <sup>120</sup> Szto G, Lewis S, Punamya K, et al. Incidence of neutropenia/fatal thrombocytopenia associated with one month of ticlopidine therapy post coronary stenting. *J AM Coll Cardiol* 1997; 29(Suppl. A): 353A.
- <sup>121</sup> Schroer K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993; 4: 252-61.
- <sup>122</sup> Savi P, Heilmann E, Nurden P, et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb/Hemost* 1996; 2: 35-42.
- <sup>123</sup> Boneu B, Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 939-43.
- <sup>124</sup> CAPRIE steering committee: A randomized blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- <sup>125</sup> Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gerschlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
- <sup>126</sup> Jang L, et al, for the COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
- <sup>127</sup> Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Topol E, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
- <sup>128</sup> Patti G, Ba'rczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, Barbato E, Merkely B, Édes I, Ostojic M, Wijns W, Sciascio GD. Outcome Comparison of 600- and 300-mg Loading Doses of Clopidogrel in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results From the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) Randomized Study. (*J Am Coll Cardiol* 2011;58:1592-9.

- 
- <sup>129</sup> Bennet CL, Connors JM, Carwile JM, Tsai HM, et al. Thrombotic thrombocytopenia purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342 (32): 1773-7.
- <sup>130</sup> Bennet CL, Weinberg PD, Green D, et al. Thrombotic thrombocytopenia purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
- <sup>131</sup> Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.
- <sup>132</sup> Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94: 1761-81.
- <sup>133</sup> Park DW, MD, Ahn JM, Song GM, Park SJ, et al. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2013;165:34-42.e1.
- <sup>134</sup> Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
- <sup>135</sup> Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:295-302.
- <sup>136</sup> Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109: 3171-5.
- <sup>137</sup> Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of periprocedural platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.
- <sup>138</sup> Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9-16.
- <sup>139</sup> Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.

---

<sup>140</sup> Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Montalescot G, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators: Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation*. 2007;116:2923-2932.

<sup>141</sup> Wallentin L, James S, Storey RF, Becker RC, for the PLATO investigators: Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet*, Volume 376, Issue 9749, Pages 1320 – 1328.

<sup>142</sup> Mahaffey KW, Wojdyla MW, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Cannon CP, Harrington RA, Wallentin L, on behalf of the PLATO Investigators: Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2011;124:544-554.

<sup>143</sup> James SJ, Roe MT, Cannon CP, Husted S, Katus H, Steg PG, Storey RF, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527

<sup>144</sup> Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson M, Mahaffey KW, White HD, Harrington RA, et al, for the CHAMPION Investigators: Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382: 1981–92.

<sup>145</sup> Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, Thompson VP, Huber K, Harrington RA; on behalf of the INNOVATE-PCI Investigators. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase 2 Trial to Evaluate a Novel Selective and Reversible Intravenous and Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Elinogrel Versus Clopidogrel in Patients Undergoing Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention The INNOVATE-PCI Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:336-346.

<sup>146</sup> The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.

<sup>147</sup> The CAPTURE investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 2429-35.

<sup>148</sup> Barragan P, Beaugard C, Montalescot G, Boulenc JM, Maillard L, Pinton P, et al. Abciximab associated with primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction: The Admiral Study, 6-months results. *Circulation* 2000; 102(18): II-663 (Abstract).

---

<sup>149</sup> Brener SL, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-741.

<sup>150</sup> Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Turco M, Rutheford BD, Lansky AJ, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators: comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.

<sup>151</sup> Simoons ML, Armstrong P, Califf R, Wallentin L, et al, for the The GUSTO IV-ACS Investigators: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.

<sup>152</sup> Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann F-J, Moses JW, Topol EJ et al, Impact of Clinical Syndrome Acuity on the Differential Response to 2 Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Coronary Stenting. The TARGET Trial. *Circulation* 2002; 105:2347-2354.

<sup>153</sup> Ellis SG, Tendera M, Topol E, et al. 1-Year Survival in a Randomized Trial of Facilitated Reperfusion Results From the FINESSE (Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:909 –16.

<sup>154</sup> The IMPACT-II Investigators: Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-28.

<sup>155</sup> The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.

<sup>156</sup> The RESTORE Investigators. Effects of glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac event in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.

<sup>157</sup> PRISM-PLUS study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and Non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.

<sup>158</sup> Cannon CP, Weintraub WS, Neumann F-J, Gibson M, Braunwald E, et al, for the TACTICS-TIMI-18 Investigators: Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887.

<sup>159</sup> Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, Airaksinen TJ, Niemela M, Vahlberg T, Airaksinen J. Safety and efficacy of

---

combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–732.

<sup>160</sup> ESC Guidelines 2010 on the management of Atrial Fibrillation *European Heart Journal* (2010) 31, 2369-2429.

<sup>161</sup> Incidence of Coronary Stent Thrombosis Based on Academic Research Consortium Definitions Robert J. Applegate, MD\*, Matthew T. Sacrinty, MPH, William C. Little, MD, Renato M. Santos, MD, Sanjay K. Gandhi, MD, and Michael A. Kutcher, MD *Am J Cardiol* 2008;102:683– 688.

<sup>162</sup> Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007;100:1364 –9.

<sup>163</sup> Yusuf S, Camm J, Chrolavicius S, Joyner C, et al, for theThe ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fi brillation in the Atrial fi brillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.

<sup>164</sup> Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Marín F, Pinar E, Valdes M, Lip GYH, et al. Increased Major Bleeding Complications Related to Triple Antithrombotic Therapy Usage in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Artery Stenting. *CHEST* 2008; 134:559–567.

<sup>165</sup> Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valdés M, Lip GYH. Should We Recommend Oral Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting With a High HAS-BLED Bleeding Risk Score? *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:459-466.

<sup>166</sup> Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-Term Triple Therapy With Aspirin, Warfarin, and a Thienopyridine Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006; 68:56–61.

<sup>167</sup> Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans A, Vis MM, Tijssen JGP, van ‘t Hof A, Berg JM, for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.

<sup>168</sup> Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981–9.

<sup>169</sup> Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a

---

Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *European Heart Journal* (2010) 31, 1311–1318

<sup>170</sup> Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu298

<sup>171</sup> Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306: 2704–14.

<sup>172</sup> Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4588.

<sup>173</sup> Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Gurbel PA, et al. Increased Risk in Patients With High Platelet Aggregation Receiving Chronic Clopidogrel Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Is the Current Antiplatelet Therapy Adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.

<sup>174</sup> Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, Ernst A, Sawhney NS, Schatz RA, Teirstein PS. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992–1000.

<sup>175</sup> Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Perunicic J, Antonijevic N, Lasica R, Marinkovic J, Kocev N, Vasiljevic Z. Impact of high post-loading platelet aggregation on 30-day clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention. The antiplatelet regimen tailoring after primary PCI (ART-PCI) trial *International Journal of Cardiology* 167 (2013) 1632–1637.

<sup>176</sup> Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al., for the ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614–23.

<sup>177</sup> Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, et al. Different prognostic significance of high on-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:259–67.

<sup>178</sup> Park DW, Ahn JM, Song HG, et al. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus

---

stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2013;165:34–42.

<sup>179</sup> Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, Kreutz RP, Dichiaro J, Gurbel PA. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study. *Platelets* 2010;21:360–7.

<sup>180</sup> Gori AM, Cesari F, Marcucci R, et al. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients. *Atherosclerosis* 2009;202:255–62.

<sup>181</sup> Bernlochner I, Steinhubl S, Braun S, et al. Association between inflammatory biomarkers and platelet aggregation in patients under chronic clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2010;104:1193–200.

<sup>182</sup> Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS, et al. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:540–9.

<sup>183</sup> Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:797–804.

<sup>184</sup> Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al., for the TRILOGY ACS. Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA* 2012;308:1785–94.

<sup>185</sup> Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between posttreatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:1999–2005.

<sup>186</sup> Cuisset T, Cayla G, Frere C, et al. Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of post-discharge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *EuroIntervention* 2009;5:325–9.

<sup>187</sup> Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8:250–6.

<sup>188</sup> Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2010;126:e147–9.

<sup>189</sup> Patti G, Pasceri V, Vizzi V, Ricottini E, Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet



---

Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). *Am J Cardiol* 2011;107:995–1000.

<sup>190</sup> Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol* 2012;109: 214–8.

<sup>191</sup> Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between posttreatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:1999–2005.

<sup>192</sup> Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–62.

<sup>193</sup> Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100–9.

<sup>194</sup> Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822–34.

<sup>195</sup> Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events. *Am Heart J* 2010;160: 346–54.

<sup>196</sup> Price MJ, Walder JS, Baker BA, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2338–43.

<sup>197</sup> Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5:281–9.

<sup>198</sup> Tantry US, Bonello L, Price MJ, Angiolillo DJ, Sibbing D, Gurbel PA. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261–73.

<sup>199</sup> Gorog DA, Fuster V. Platelet Function Tests in Clinical Cardiology. Unfulfilled Expectations. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2115–29.

<sup>200</sup> Gurbel PA. Assessing variability of response to antiplatelet therapy: Is there a role for platelet function testing and genetic testing in clinical practice? ESC Congress 2013 (Oral presentation).

- 
- <sup>201</sup> Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van deWerf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;26: 2285–2293.
- <sup>202</sup> Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB 3rd, Ohman EM, Stone GW. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1362–1368.
- <sup>203</sup> Gilchrist IC, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Granger CB. Heparin dosing and outcome in acute coronary syndromes: the GUSTO-IIb experience. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Am Heart J* 2002;144:73–80.
- <sup>204</sup> Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; on behalf of the CURRENT-OASIS 7 Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
- <sup>205</sup> Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;doi: 10.1056/NEJMe1001266.
- <sup>206</sup> 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- <sup>207</sup> Kim BK, Hong MK, Shin DH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–1348.
- <sup>208</sup> Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, King SB 3rd, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–2522.

- 
- <sup>209</sup> Schulz-Schupke S, Byrne RA, Neumann FJ, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–1263.
- <sup>210</sup> Mauri L, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Braunwald E, Wiviott SD, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155–2166.
- <sup>211</sup> Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Theroux P, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
- <sup>212</sup> Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Stone GW. Prognostic modelling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation* 2010;121:43–51.
- <sup>213</sup> Montalescot G. Intravenous enoxaparin associated with better ischaemic outcomes in primary PCI for STEMI than unfractionated heparin: results from the ATOLL study. ESC Congress, Stockholm 2010; Hotline II.
- <sup>214</sup> Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation* 2006;113:e655–e658.
- <sup>215</sup> Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502–1517.
- <sup>216</sup> Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–260.
- <sup>217</sup> Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.
- <sup>218</sup> Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefe`vre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrie`res J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation* 2011;123:474–482.

- 
- <sup>219</sup> O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
- <sup>220</sup> Goodman SG, Clare, Pieper KS, Cantor WJ, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, Steg PG, Mahaffey KW, Kilhamn J, Harrington RA, Wallentin L. Proton pump inhibitor use is likely a marker for, rather than a cause of, a higher risk of cardiovascular events: insights from PLATO. *Circulation* 2010;122:A12092 (abstract).
- <sup>221</sup> Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
- <sup>222</sup> Jolly SS, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Cairns J, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. On behalf of the RIVAL Steering Committee. Design and rationale of the RIVAL trial: A randomized comparison of Radial vs. femoral access for coronary angiography or intervention in patients with Acute Coronary Syndromes. *Am Heart J* 2011;161:254–260.e1-4.
- <sup>223</sup> Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. National Cardiovascular Data Registry. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156–2164.
- <sup>224</sup> Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM, French Society of Anesthesiology and Intensive Care. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97:580–582.
- <sup>225</sup> Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
- <sup>226</sup> Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, predictors, and long-term

---

prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011;107: 186–194.

<sup>227</sup> Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–244.

## **SPISAK SKRA ENICA**

TH - terapija

PCI – perkutana koronarna intervencija

CVI – cerebrovaskularni insult

AKS – akutni koronarni sindrom

DAT – dvojna antiagregaciona terapija

TFT – testovi funkcije trombocita

CABG – aortokoronarni bajpas

STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST elevacije

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

GUSTO - Global Utilization of t-PA/Streptokinase for Occluded Coronary Arteries

GRACE - Global registry of Acute Coronary Events

BARC - Bleeding Academic Research Consortium

Hb – hemoglobin

Ht – hematokrit

TVR - perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda

ASPItest –testaktivacijetrombocitaindukkovanearahidonskomkiselinom

ADP test – aktivacije trombocita indukovane adenozin difosfatom

AUC – area under curve (površina pod krivom)

UFH – nefrakcionisani heparin

ACT – aktivirano vreme koagulacije

FFR - frakciona rezerva protoka (fractional flow reserve)

PPIM – prethodno preležani infarkt miokarda

SPIM – skorašnji infarkt miokarda

BMI – indeks telesne mase (body mass index)

LAD – prednja descedentna grana leve koronarne arterije (left anterior descending)

POBA – PCI samo sa balon dilatacijom (pure only baloon angioplasty)

CTO – hroni na totalna okluzija (chronic total occlusion)

BMS – obi an metalni stent (bare metal stent)

DES – stent obložen lekom (drug eluting stent)

TS – transfuzija krvi (transfusio sanguinis)

MACE – veliki neželjeni sr ani doga aj (major adverse coronary event)  
KMACE – kombinovani neželjeni sr ani doga aj  
NACE – ukupan neželjeni klini ki doga aj (NACE – net adverse clinical event)  
VF – ventrikularna fibrilacija  
VT – ventrikularna tahikardija  
DM – dijabetes melitus  
NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lekovi  
PPI – inhibitori protonske pumpe  
EF – ejekciona frakcija  
RKS – randomizovane kontrolisane studije  
IABP – intraaortna balon pumpa  
HIT – heparinomindukovanatrombocitopenija  
LMWH - Niskomolekularni heparin (Low molecular weight heparin)  
TTP – tromboti ka trombocitopenijska purpura  
TIA – tranzitorni ishemijski napad  
IPA - inhibicija aktivnosti trombocita  
GPI - inhibitori glikoproteinskih receptora  
OAT – oralna antikoaglantna terapija  
TT – trojna terapija  
AF – atrijalna fibrilacija  
VV – vešta ka valvula  
TTR – vreme u terapijskom opsegu (time in therapeutic range)  
NOAK - novi oralni antikoagulansi  
INR – internacionalni normalizovani odnos (international normalized ratio)  
PR – reaktivnost trombocita (platelet reactivity)  
HPR – povišena rezidualna reaktivnost trombocita (high residual platelet reactivity)  
LPR – snižena rezidualna reaktivnost trombocita (low residual platelet reactivity)  
LTA – svetlosnaagregometrija (lighttransmittanceaggregometry)

## **BIOGRAFIJA**

Mr sci med Dr Mirko Čoli, rođen je u Beogradu, 1961. godine. Nakon završenog osnovnog i srednjeg obrazovanja u Beogradu i Varšavi, upisao je Medicinsku Akademiju u Varšavi, Republika Poljska, 1981. godine, a diplomirao je sa prosečnom ocenom 8,29 u junu 1987. godine.

Specijalizaciju iz Interne medicine stekao je na Medicinskom Fakultetu u Beogradu 1995. godine položivši specijalistički ispit sa ocenom 10. Kao specijalizant, radio je na odeljenju Urgentne kardiologije Urgentnog Centra Kliničkog Centra Srbije. Magistarski rad uspešno je odbranio na Medicinskom Fakultetu u Beogradu, 2000. godine.

Od 1996. godine je stalno zaposlen kao lekar specijalista na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, gde se bavi interventnom i kliničkom kardiologijom. Godine 2010., na Medicinskom Fakultetu u Beogradu stekao je zvanje subspecijaliste kardiologa.

Više od dve decenije bavi se kliničkim istraživanjima iz oblasti akutnog koronarnog sindroma, perkutanih koronarnih intervencija i antitrombotične terapije. Dr Čoli je autor 10 radova publikovanih u međunarodnim stručnim časopisima kao i brojnih referata izlaganih na domaćim i stranim stručnim skupovima. Bio je potpredsednik i predsednik Radne Grupe za trombozu Udruženja Kardiologa Srbije i organizator je velikog niza sesija posvećenih problemima antiagregacione i antikoagulantne terapije sa međunarodnim učesnicima. Odlikuje ga ekstenzivno poznavanje i široko iskustvo iz oblasti interventne i kliničke kardiologije kao i ehokardiografije.



## PRILOZI

Prilog 1.

# Izjava o autorstvu

Potpisani-a Mirko Čolić

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

UTICAJ STEPENA INHIBICIJE FUNKCIJE TROMBOCITA NAKON PRIMENE  
DVOJNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE NA ISHOD BOLESNIKA LEČENIH  
ELEKTIVNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 09.05.2016

Mirko Čolić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Mirko Ćolić \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Naslov rada

UTICAJ STEPENA INHIBICIJE FUNKCIJE TROMBOCITA NAKON PRIMENE  
DVOJNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE NA ISHOD BOLESNIKA LEČENIH  
ELEKTIVNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

Mentor Prof. Dr Igor Mrdović

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 09.05.2016

Mirko Ćolić

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

UTICAJ STEPENA INHIBICIJE FUNKCIJE TROMBOCITA NAKON PRIMENE  
DVOJNE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE NA ISHOD BOLESNIKA LEČENIH  
ELEKTIVNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 09.05.2016

M-pko Lonit-

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.