

UDK 616.831-005.1 ; 615.273

ISSN 035-2899, 38(2013) br.2 p.89-94

## ISPITIVANJE FUNKCIJE TROMBOCITA I EFIKASNOSTI ANTITROMBOCITNE TERAPIJE KOD AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA (AIMU)

### EXAMINATION OF PLATELET FUNCTION AND EFFICIENCY OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE

Maja Mladenović (1), Saška Manić (1), Mirjana Krkić (2), Srdana Štulić (3) Saša Ignjatijević (4)

(1) NEUROLOŠKO ODELJENJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA U KRAGUJEVCU, (3) BOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD (4) ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ, NIŠ

**Sažetak:** Uvod: Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom. Incidencija AIMU varira u različitim zemljama i iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. AIMU ima sklonost ka ponavljanju. Stopa ponavljanja na kraju prve godine iznosi 10-18%, na kraju druge godine 16-26%, a nakon treće godine 20-34%. Dakle, sekundarna prevencija AIMU je od ogromnog značaja. U sekundarnoj prevenciji značajnu ulogu imaju antiagregacioni lekovi. Cilj rada je bio ispitivanje funkcije trombocita i efikasnost primenjene terapije kod bolesnika sa AIMU koji su na pojedinačnoj ili dvojnjoj antiagregacionoj terapiji. Materijal i metode: Retrospektivna studija je obuhvatila ukupno 45 pacijenata, koji su bili na monoterapiji ili kombinovanoj terapiji antiagregacionim lekovima. Korišćeni su podaci pacijenata iz baze podataka neurološkog odeljenja Zdravstvenog centra Zaječar, koji su hospitalizovani u period od aprila do kraja oktobra 2012. godine. Rezultati rada: Od ukupnog broja ispitanih bilo je 22 (48,9%) muškaraca i 23 žene (51,1%). Prosečna starost ispitanika bila je 69,02 godine (SD 11,297). Funkcija trombocita je ispitivana kod 45 pacijenata. Fiziološku funkciju trombocita imalo je 30 (66,7%), dok je nefiziološku funkciju trombocita imalo 15 (33,3%) pacijenata. Efekat acetilsalicilne kiseline (ASK) ispitivan je kod 42 pacijenta. Zadovoljavajući efekat ASK postignut je kod 23 (54,8%) pacijenta, od čega kod 13 (31,0%) muškaraca i 10 (23,8%) žena, dok je nezadovoljavajući efekat bio kod 19 (45,2%) pacijenata, od čega 8 (19,0%) muškaraca i 11 (26,2%) žena. Efekat klopidogrela ispitivan je kod 23 pacijenta. Zadovoljavajući efekat klopidogrela postignut je kod 13 (56,5%) pacijenata, od čega 8 (34,8%) muškaraca i 5 (21,7%) žena, dok je nezadovoljavajući efekat zabeležen kod 10 (43,5%) pacijenata, od čega 5 (21,7%) muškaraca i 5 (21,7%) žena. Zaključak: Mogućnost praćenja trombocitnog odgovora na terapiju ASK i klopidogrelom može imati veliki uticaj na vođenje terapije i značajno smanjenje stope morbiditeta i mortaliteta. Treba istaći da je mali broj uzorka nedostatak ove studije, te je u cilju definisanja uticaja na rezistenciju na antiagregacionu terapiju potrebno je sprovođenje obimnijih istraživanja.

**Ključne reči:** Akutni ishemijski moždani udar, antiagregaciona terapija, acetilsalicilna kiselina, tienopiridin

**Summary:** Introduction: acute ischemic stroke (AIS) is defined as a focal or global disturbance of brain function that occurs suddenly, lasts longer than 60 minutes, and results in a cerebrovascular disorder or a condition in which blood flow is not sufficient to meet the metabolic needs of neurons for oxygen and glucose. The incidence of acute ischemic stroke (acute ischemic stroke) varies in different countries and amounts to about 100 to 300 new cases per 100,000 people per year. Acute ischemic stroke tends to recur, the recurrence rate at the end of the first year being 10-18%, at the end of the second year 16-26%, and after the third year 20-34%. Thus, secondary prevention of acute ischemic stroke (acute ischemic stroke) is of paramount importance. In secondary prevention, an important role is played by antiplatelet drugs. Aim: testing the platelet function and efficiency of the treatment in patients with acute ischemic stroke, being on single or double antiaggregation therapy. Material and methods: a retrospective study was conducted on 45 patients who were on monotherapy or combined antiplatelet drug therapy. The data from the database of the Neurological Department of the Health Care Centre Zaječar was used, regarding the patients hospitalized in the period April-end October 2012. Results: of the total number of respondents 22 (48.9%) were men and 23 (51.1%) women. The average age was 69.02 (SD 11.297). The platelets function was studied in 45 patients. The physiological function of platelets had 30 (66.7%), while the non-physiological function of platelets had 15 (33.3%) patients. The effect of acetylsalicylic acid (ASA) was examined in 42 patients. ASK satisfactory effect was achieved in 23 (54.8%) patients, of which 13 (31.0%) were

**Adresa autora** Maja Mladenović, Neurološko odeljenje, Zdravstveni centar Zaječar, Rasadnička bb, 19000 Zaječar, Srbija; E-mail: [maja.mladenovic@yahoo.com](mailto:maja.mladenovic@yahoo.com)

Rad primljen: 31. 3. 2013. Rad prihvaćen: 26. 8. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.10. 2013.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

men and 10 (23.8%) women, and the effect was unsatisfactory in 19 (45.2%) patients, of which 8 (19.0%) were men and 11 (26.2%) women. The effect of clopidogrel was studied in 23 patients. A profound effect of clopidogrel was achieved in 13 (56.5%) patients, of which 8 (34.8%) male and 5 (21.7%) female, and the unsatisfactory effect was noted in 10 (43.5%) patients - 5 (21.7%) male and 5 (21.7%) female. Conclusion: the possibility of monitoring the platelet response to ASA and clopidogrel therapies can have a major impact on the treatment and a significant reduction in morbidity and mortality rates. It should be noted that the small sample of this study is a lack, and in order to define the impact of resistance to the antiplatelet therapy it is necessary to implement a more extensive research.

**Keywords:** acute ischemic stroke, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, thienopyridin

### UVOD

Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) definiše se kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom [1]

U zavisnosti od mehanizma nastanka, AIMU se može klasifikovati u dve velike grupe:

- AIMU koji nastaje kao posledica okluzije krvnog suda, bilo trombozom ili embolijom, koji je značajno češći i javlja se u oko 75-80% bolesnika,
- Akutni hemoragijski moždani udar koji može biti kao intracerebralna (ICH) ili subarahnoidalna hemoragija (SAH), a koji se javlja u preostalih 20-25% bolesnika.

Ishemijski moždani udar je u 20% prouzrokovan aterosklerozom velikih krvnih sudova, oko 25% AIMU je prouzrokovano embolusom iz srca [2-4], a kod 25-30% slučajeva je uzrok ishemijskog kao i hemoragijskog moždanog udara, bolest malih krvnih sudova, što je i najčešće ispitivana grupa [5]. AIMU ima sklonost ka ponavljanju. Stopa ponavljanja na kraju prve godine iznosi 10-18%, na kraju druge godine 16-26%, a nakon treće godine 20-34%. Trećina bolesnika će unutar perioda od pet godina, nakon prvog, doživeti ponovni moždani udar [6]. Dakle, sekundarna prevencija AIMU je od ogromnog značaja. Od najvećeg značaja u sekundarnoj prevenciji moždanog udara je lečenje faktora rizika za aterosklerozu, tj. prestanak pušenja, smanjenje krvnog pritiska, kontrola telesne težine i nivoa šećera u krvi, kao i primena odgovarajućih medikamenata. Zavisnosti od etiologije, primenjuju se i različite vrste terapije. Kod ateroskleroze u prevenciji se koriste antiagregacioni lekovi, dok kod kardioembolijskih uzroka prednost ima antikoagulantna terapija [7]. U mehanizmu nastanka ateroskleroze trombociti imaju ključnu ulogu. Oni ne mogu da razlikuju normalan i patološki izmenjeni krvni sud, te hronični degenerativni proces, kao što je ateroskleroza sa ruptuiranim plakom, može biti okidač za pokretanje fiziološkog mehanizma koji vodi ka fatalnoj ishemiji [8-10].

Antiagregacioni lekovi trebalo bi da smanje ili zaustave agregaciju trombocita i formiranje tromba. Acetilsalicilna kiselina (ASK) ispoljava dejstvo inhibicijom tromboksana delujući na enzime ciklooksigenaze COX-1 i COX-2 [12]. Tienopiridin deluje putem ireverzibilne inhibicije P2Y<sub>12</sub> receptora na ćelijskoj membrani trombocita. Endogeni agonist tog receptora je adenzin difosfat (ADP) [11]. Ireverzibilno se vezuje za adenzin difosfat (ADP) receptor P2Y<sub>12</sub> inhibirajući agregaciju trombocita, smanjujući prenos impulsa i posledičnu aktivaciju GPIIb/IIIa receptora, kao i smanjujući efekat amplifikacije aktivacije trombocita oslobođanjem ADP-a i drugog sadržaja iz gustih granula trombocita [12].

### CILJ RADA

Cilj rada je ispitivanje funkcije trombocita i efikasnosti primenjene terapije kod bolesnika sa AIMU koji su na pojedinačnoj ili dvojnjoj antiagregacionoj terapiji.

### MATERIJAL I METODE

U svrhu ovog istraživanja sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatila ukupno 45 pacijenata. Korišćeni su podaci pacijenata iz baze podataka neurološkog odeljenja Zdravstvenog centra Zaječar, koji su hospitalizovani u period od aprila do kraja oktobra 2012. godine. U istraživanje su uključeni pacijenti koji su prvi put doživeli moždani udar i oni sa ponovljenim ishemijskim moždanim udarom, a koji su bili na monoterapiji ili kombinovajon terapiji antiagregacionim lekovima, u svrhu sekundarne prevencije. Pacijenti su bili na antiagregacionoj terapiji najmanje 5-7 dana, a primenjivana je dnevna doza ASK 100mg i/ili 75mg tienopiridina.

Agregacija trombocita merena je korišćenjem aparata Multiplate (Multiplate Platelet Function Analyzer, Dynabyte, Germany). Uzorci krvi su uzimani u epruveti od 7ml sa puferisanom supstancom litijum-heparin. Efekat lekova je ispitivan pomoću sledećih testova: ASPI test – aktivator je arahidonska kiselina kao supstrat za delovanje ciklooksigenaze (monitoring ASA), ADP test HS –

aktivator je ADP koji deluje na P2Y<sub>12</sub> receptor na površini trombocita (monitoring tienopiridina), TRAP test – je aktivator receptora trombina na površini trombocita (monitoring inhibitora IIb/IIIa receptora).

Inhibicija agregacije trombocita u ASPI testu: adekvatan efekat aspirina je kada su vrednosti testa između 790-1410 AU\*min (Agregacione jedinice u minuti). Inhibicija agregacije trombocita u ADP testu: adekvatan efekat klopidogrela su vrednosti testa između 406-992 AU\*min. Fiziološka agregacija trombocita u TRAP testu je između 923-1509 AU\*min (Agregacione jedinice u minuti).

Statistička analiza vršena je primenom programskog paketa za obradu podataka SPSS ver18.

#### REZULTATI RADA

U ispitivanju je učestvovalo 45 pacijenata, od čega 22 (48,9%) muškarca i 23 žene (51,1%). Prosečna starost ispitanika bila je 69,02 godine (SD 11,297). Najmlađi pacijent imao je 41 godinu, dok je najstariji imao 85 godina. Funkcija trombocita je ispitivana kod 45 pacijenata. Fiziološku funkciju trombocita imalo je 30 (66,7%) pacijenata, od čega 12 (26,7%) muškaraca i 18 (40,0%) žena, dok je nefiziološku funkciju trombocita imalo 15 (33,3%) pacijenata, 10 (22,2%) muškaraca i 5 (11,1%) žena, što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1. Funkcija trombocita kod pacijenata sa AIMU

Funkcija trombocita	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)
Fiziološka funkcija trombocita	30	66,7
Nefiziološka funkcija trombocita	15	33,3

Efekat ASK ispitivan je kod 42 pacijenta. Zadovoljavajući efekat ASK postignut je kod 23 pacijenta (54,8%), kod 13 (31,0%) muškaraca i 10

(23,8%) žena, dok je nezadovoljavajući efekat bio kod 19 (45,2%) pacijenata, od čega 8 (19,0%) muškaraca i 11 (26,2%) žena (Tabela 2.).

Tabela 2. Antiagregacioni efekat ASK kod pacijenata sa AIMU

Efekat ASK	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)
Zadovoljavajući efekat ASK	23	54,8
Nezadovoljavajući efekat ASK	19	45,2

Efekat tienopiridina ispitivan je kod 23 pacijenta. Zadovoljavajući efekat tienopiridina postignut je kod 13 (56,5%) pacijenata, od čega 8 (34,8%) muškaraca i 5 (21,7%) žena, dok je neza-

dovoljavajući efekat zabeležen kod 10 (43,5%) pacijenata, kod 5 (21,7%) muškaraca i 5 (21,7%) žena (Tabela 3.)

Tabela 3. Antiagregacioni efekat tienopiridina kod pacijenata sa AIMU

Efekat tienopiridina	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)
Zadovoljavajući efekat tienopiridina	13	56,5
Nezadovoljavajući efekat tienopiridina	10	43,5

U odnosu na pol zadovoljavajući efekat tienopiridina je postignut je kod 8 muškaraca (61,5%), dok je nezadovoljavajući efekat postignut kod 5 (38,5%) muškaraca od ukupno ispitanih muškaraca. Zadovoljavajući efekat tienopiridina

postignut je kod 5 žena (38,5%), nezadovoljavajući efekat je takođe postignut kod 5 (50%) žena u odnosu na ukupan broj ispitanih žena koje su uzimale tienopiridin. Podaci su prikazani u Tabeli 4.

Tabela 4. Efekti tienopiridina zavisno od pola ispitanika

Pol	Efekti tienopiridina			
	Zadovoljavajući efekat tienopiridina		Nezadovoljavajući efekat tienopiridina	
	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)
Muški	8	61,5	5	38,5
Ženski	5	38,5	5	50,0

Zadovoljavajući efekat ASK je postignut kod 13 muškaraca (56,5%) i 10 žena (43,5%), dok je nezadovoljavajući efekat postignuh kod 8 muška-

raca (42,1%) i kod 11 žena (57,9%) od ukupno ispitanih muškaraca, odnosno žena, koji su dobijali ASK. (Tabela 5.)

Tabela 5. Efekti acetilsalicilne kiseline (ASK) zavisno od pola ispitanika

Pol	Efekti ASK			
	Zadovoljavajući efekat ASK		Nezadovoljavajući efekat ASK	
	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)	Broj pacijenata	Procenat pacijenata (%)
Muški	13	56,5	8	42,1
Ženski	10	43,5	11	57,9

#### DISKUSIJA

Incidencija AIMU varira u različitim zemljama i iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Incidenca raste sa godinama starosti sa specifičnom stopom mortaliteta koja se udvostručava na svakih deset godina, posle 55. godine starosti. Prevalenca AIMU se kreće od oko 600 obolelih na 100.000 stanovnika u razvijenim zemljama, do čak 900 u nerazvijenim zemljama. Mortalitet varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Najveći stepen mortaliteta je prisutan u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9% [13]. Podaci u Srbiji pokazuju da je od ukupnog broja smrtnih ishoda u 2003. godini AIMU bio prvi uzrok smrti (12,44% muškaraca i čak 18,38% žena), a 2002. godine prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima [14]. U 2009. godini AIMU je bio drugi uzrok od ukupnog broja smrtnih ishoda u populaciji.

Primena antitrombotične terapije u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih oboljenja ne može da spreči u potpunosti sva oboljenja ili ponovne recidive, s obzirom na kompleksnost nastanka i fiziološke uloge trombocita, ali može donekle smanjiti njihovu incidenciju. Male doze ASK su dovoljne da suprimiraju više od 95% sinteze tromboksana preko COX-1, a takva supresija dovodi do inhibicije agregacije trombocita [15]. Ipak, trombociti na koje ASK deluje mogu i dalje da agregiraju u prisustvu nekog potentnog agonista, kakav je kolagen ili trombin [16]. U primanoj prevenciji efekat korišćenja ASK nije razjašnjen. Veće doze ASK mogu inhibirati COX-2 sintezu prostaciklina u endotelnim ćelijama, ali on zadržava sposobnost da se regeneriše produkcija prostaciklina nekoliko sati nakon uzimanja ASK. U ispitivanjima primarne prevencije, ASK je umanjila sveukupnu pojavu infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara za jednu desetinu referentne vrednosti. Međutim, pošto su te pojave retke, apsolutna redukcija njihovog stepena je niska, sa 0,57% na 0,51% godišnje. Osim toga, rizici od hemoragijskih udara i gastrointerstalnog krvarenja

skoro potpuno poništavaju korisnost ASK. Iz ispitivanja proizilazi da ASK nema uticaja na stepen mortaliteta.[17] Agregatna studija sa 2.930 pacijenata potvrdila je otpornost na ASK kod 28% učesnika.[18] Prema podacima koje smo mi dobili otpornost na ASK je znatno veća i iznosi 45,2%. Inhibicija trombocita počinje 4-6 sata nakon oralne doze tienopiridina od 600mg. U 15-46% slučajeva postoji rezistencija na lek zbog genskog polimorfizma gena CYP2C19 [19]. Dejstvo tienopiridina se smanjuje i pri interakciji sa drugim lekovima kao što su inhibitori protonske pumpe, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, statina i, kod pojedinih bolesti kao što je dijabetes, mellitas.[20-23]

Rezistencija na tienopiridin je posledica smanjene količine enzima CYP2C19 u jetri odgovornih za metaboličku konverziju tienopiridina u aktivnu formu leka. Ustanovljeni su laboratorijski testovi za ispitivanje genski uslovljene rezistencije na tienopiridin koja se javlja kod 2-14% ljudi [24]. Preporučuje se inicijalna primena ASK u dozi 150-325mg kod pacijenata sa akutnim ishemičnim napadom kod kojih se ne primenjuje trombolitička terapija, a zatim se u daljoj terapiji preporučuje primena ASK (100mg dnevno) i tienopiridina (75 mg dnevno) [25-29]. U cilju određivanja prevalencije rezistencije na ASK, izvedeno je prospektivno, dvostruko slepo istraživanje na 325 bolesnika starijih od 21 godine koji su bolovali od neke kardiovaskularne bolesti, a koji su primali ASK u dozi od 325mg 7 dana, dok je bolest bila u stabilnoj fazi. Od svih 325 ispitivanih bolesnika, optičkim merenjem agregacije trombocita, rezistencija je nađena kod 5,5%, dok je 23,8% ispoljavalo polovične odgovore na ASK. Ova razlika u odnosu na naše istraživanje može biti uzrokovana većom dozom ASK-a. Od ispitivanih faktora koji bi, eventualno, bili od značaja za ispoljavanje rezistencije jedino pol i pušenje utiču na njenu učestalost. Kod žena je ustanovljena veća učestalost rezistencije ili poluosetljivosti (34,4%), dok je svega 17,3% osetljivo na ASK.[30] Rezistencija na ASK je

takođe i u našoj studiji nešto veća 57,9% u odnosu na osetljivos žena 43,5%.

Što se tiče pušenja, optičkim merenjem agregacije trombocita nađeno je više pušača u grupi osetljivoj na ASK (8,3%), za razliku od bolesnika koji su bili rezistentni na ASK ili su pokazivali polovičnu osetljivost, gde su svi bili nepušači. Podaci u savremenoj literaturi o prevalenci rezistencije na ASK variraju od 5% do 80%, zavisno od primenjene dijagnostičke metode [31].

Pored toga, starenjem se smanjuje osetljivost na ASK, pri čemu dolazi do povećanja broja poluoosetljivih osoba.[32] Studija CAPRIE pokazala je da monoterapija tienopiridinom u sekundarnoj prevenciji kod bolesnika sa aterosklerozom smanjivala relativni rizik od ishemijskih događaja za 8,7% više nego monoterapija ASK, dok je veći procenat intrakranijalnih krvarenja zabeležen u grupi bolesnika koji su dobijali samo ASK.[33] U našoj studiji je takođe potvrđena veća osetljivost na tienopiridin, 56,5% u odnosu na ASK 54,8%. U studiji CURE dokazano je da kombinovana terapija tienopiridina (udarna doza 300mg, doza održavanja 75mg dnevno) + ASK (75-325mg dnevno) značajno smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili AIMU u odnosu na monoterapiju ASK. [34]

Termin trombocitne rezistencije ne sme se olako upotrebljavati, jer može proizvesti povećan rizik tromboze ako se terapija pogrešno prekine, ili povećan rizik hemoragije, ako se doza antitrombotnog leka poveća.

#### ZAKLJUČAK

Mogućnost praćenja trombocitnog odgovora na terapiju ASK i tienopiridinom može imati veliki uticaj na vođenje terapije i značajno smanjenje stope morbiditeta i mortaliteta. Kod određenog broja ispitanika utvrđena je funkcija trombocita ispod fiziološkog minimuma, što takođe može biti uzrok rezistencije na terapiju. Efekat antiagregacione terapije je na našem uzorku dobar, ali nedovoljan, tako da primena testova za određivanje efikasnosti leka može imati veliki klinički značaj. Treba istaći da je mali broj uzorka nedostatak ove studije, te je u cilju definisanja uticaja na rezistenciju potrebno sprovođenje obimnijih istraživanja.

#### LITERATURA

- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar. Izradila Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Klinički vodič 4/11 Oktobar; 2011.
- European Stroke Organisation Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
- Albers GW, Amerenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischaemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chwat* 2008; 133:630S-669S.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients With Stroke of Transient Ischaemic Attac: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-276.
- Yip S, Benavente O. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 475-478.
- Andersen G. Post stroke depression. *Eur Psychiatry* 1997; 1211(3):255-60.
- Davis MS, Donnan GA. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischaemic Attac. *N Engl J Med* 2012; 366:1914-22.
- Reininger AJ. Primary haemostasis and its assessment by laboratory tests. *Hämostaseologie* 2006; 26: 42-7.
- Guyer KE. The present state of aspirin and clopidogrel resistance. *Hämostaseologie* 2009; 29: 285-90.
- Akkermen WJ. Platelet signalling: GTP-binding protein. In: Gresele P, Page C, Vermynen J, editors. *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders: pathophysiology, pharmacology and therapeutics*. Cambridge University Press; 2002.
- Lemke TL, Williams DA, ed. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* (6 ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Geisler T, Langer H, Wydymus M et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent administration. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-5.
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2:43-53.
- Atanasković Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J i sar. *Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, Sažetak*. Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2003.
- Campbell CL, Streinhuyl SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Hemost* 2005; 3: 665-9.
- Gasparayan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1829-43.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849-60.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. „Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis“. *BMJ* 2008; 336 (7637): 195-8.
- Aleksandrić S, Tomašević M, Dobrić M, Beleslin B, Tasić I. Antitrombotna terapija u sekundarnoj prevenciji. *Srce i krvni sudovi* 2011; 30(4): 224-233.
- Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101(4):714-9.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang I, Kreiner G, Christ G, Gilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157(1):148.e1-148.e5.
- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Gilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19):1557-63.

23. Ang L, Palokodeti V, Khalid A, Tsimikas S, Idrees Z, Tran P et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1052-9.
24. Terzić B, Stepanović J. Lekovi koji se koriste u akutnom koronarnom Sindromu. *Srce i krvni sudovi* 2011; 30(3): 177-180.
25. Becker RC, Meade TW, Berger PB et al. American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 S): 776S-814S.
26. Patrono C, Baigent C, Hirsh J et al. American College of Chest Physicians. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 S): 199S-233S.
27. Kushner FG, Hand M, Smith SC et al. 2009 Focused Updates: ACC/ AHA Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-306.
28. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6S): 630S-669S.
29. Goodman SG, Menon V, Cannon CP et al. American College of Chest Physicians. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6S): 708S-775S.
30. Dorsch MP, Lee JS, Lynch DR, Dunn SP, Rodgers JE, Schwartz T et al. „Aspirin Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease with and without a History of Myocardial Infarction“. *Ann Pharmacother* 2007; 41(5):737-41.
31. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Aspirin resistance: what, why and when? *Thromb Research* 2007; 119 (5): 551-4.
32. Gum PA et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
33. Harvey D White. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011; 161:450-1461.
34. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.