

# Клопидогрел дисулфат: приложение при остър коронарен синдром

Д-р Милена Пехливанова, г-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева  
Университетска национална кардиологична болница

*Антитромбоцитната терапия е основата на съвременното лечение на пациентите с остър коронарен синдром поради ключовата роля на тромбоцитите в коронарната тромбоза. Клопидогрел в комбинация с аспирин понастоящем се приема за „златен стандарт“ за понижаване на честотата на сърдечно-съдовите усложнения при тези пациенти, осигурявайки синергична тромбоцитна инхибиция чрез активация на различни интратромбоцитни метаболитни пътища. Клопидогрел е тиенопиридин, който инхибира АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация без да оказва директен ефект върху метаболизма на арахидоновата киселина. Поради подобрения си профил на сигурност, отнесен към едно и също ниво на антитромбоцитна ефективност, той е предпочитан пред тиклопидин. При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента комбинацията клопидогрел + аспирин редуцира относителния риск за настъпване на сърдечно-съдови инциденти с 20% в сравнение с монотерапията с аспирин. Клопидогрел играе ключова роля в превенцията на тромбозата на стената при пациенти след коронарна интервенция. Претерапевтичното и дългосрочното приложение на клопидогрел редуцира с около 30% риска от сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт с остър коронарен синдром без ST-елевация при перкутанна коронарна ангиопластика. Дългосрочната комбинирана антитромбоцитна терапия обаче е асоциирана с повишена честота на кръвоизливите. Ръководствата за клиничната практика препоръчват дългосрочна комбинирана терапия с клопидогрел + аспирин при пациенти с остър коронарен синдром и предоперативна подготовка с клопидогрел при всеки пациент с назначена перкутанна коронарна ангиопластика.*

Острите коронарни синдроми (ОКС) представляват животозастрашаваща клинична изява на атеросклерозата. Обикновено тя се предшества от остра тромбоза, дължаща се на руптура или ерозия на атеросклеротична плака, със или без добавена вазоконстрикция, която предизвиква критична редукция на коронарния кръвоток.<sup>1</sup>

Нестабилните плаки имат голяма и мека липидна сърцевина, висока концентрация на възпалителни клетки, ниска плътност на гладкомускулни клетки и тънка фиброзна капсула.<sup>2</sup> Тези особености в патоморфологичната и патохистологичната характеристика обясняват възможността за чести руптури или фисури (ерозии), възникващи в периферията на нестабилната атеросклеротична плака, служещи като тригер за последващ процес на локално тромбозирание. Тромбозата играе ключова роля в развитието на ОКС и този факт се доказва чрез патоанатомични, хистологични и ангиографски данни.<sup>3-5</sup> В резултат на руптурата/ерозията

се оголва ядро с високо липидно съдържание и висока концентрация на тъканен фактор.<sup>6</sup> При ерозия тромбът се образува и фиксира към повърхността на плаката, докато при руптура засяга и по-дълбоките слоеве на липидното ядро. В резултат настъпват процеси на бърз растеж и прогресия на тромба, който, ако не бъде подложен на ремоделиране, води до бърза промяна в тежестта на стенозата.<sup>1</sup>

Тромбът е богат на фибрин и напълно оклутира съда при пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI). Когато в него преобладават тромбоцитите, се реализира частично или преходно оклудиране на лумена на съда при миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI).<sup>1</sup> Следователно, тромбоцитната активация и агрегация са ключови процеси в трансформацията на атеросклеротичната плака и играят основна роля при ОКС.

Основна позиция в съвременните лечебни стратегии при пациентите с ОКС все още заема аспирирът.<sup>7</sup>

Поради изключителната роля на тромбоцитите при коронарната тромбоза, необходимостта от инхибиция на пътищата на тромбоцитна активация доведе до разработване на различни антитромбоцитни медикаменти, като инхибиторите на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, с представител клопидогрел.<sup>8</sup> Клопидогрел в комбинация с аспирин понастоящем се приема за „златен стандарт“ за понижаване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти при тези пациенти, осигурявайки синергична тромбоцитна инхибиция.<sup>9</sup>

### Механизми на действие, метаболизъм и фармакокинетичен профил на клопидогрел и тиклопидин

Клопидогрел и тиклопидин са тиенопиридини, които се трансформират в черния дроб до активни метаболити, блокиращи АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация без директни ефекти върху метаболизма на арахидоновата киселина.<sup>10</sup> Клопидогрел и тиклопидин потискат и тромбоцитната агрегация, индуцирана от колаген или тромбин. Клопидогрел индуцира необратима модификация на тромбоцитния АДФ-рецептор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, медиращ инхибицията на стимулираната аденлатциклазна активност чрез АДФ.<sup>11</sup>

Експериментални проучвания при здрави доброволци показват, че АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация чрез клопидогрел варира от 40 до 60%. Стабилно състояние се постига за 4–7 дни при ежедневна доза 50–100 mg.<sup>10</sup> Тиклопидин индуцира подобна максимална инхибиция при доза 400 mg дневно, но има по-бавно начало на антитромбоцитния ефект в сравнение с клопидогрел. Фармакодинамиката на клопидогрел е подобна на тази на аспирин, с кумулативна тромбоцитна инхибиция при ежедневно приложение в ниска доза и нормализиране на тромбоцитната функция средно 7 дни след последната доза.<sup>12</sup>

### Клинично приложение при ОКС

Антитромбоцитната терапия с аспирин редуцира честотата на нежеланите сърдечно-съдови инциденти и смърт при пациенти с висок риск.<sup>14, 15</sup> Въпреки това се установява остатъчен значителен риск за настъпване на сърдечно-съдова смърт, реинфаркт или исхемия при пациенти с ОКС на рутинна терапия с аспирин при краткосрочно и дългосрочно проследяване.<sup>16</sup> Синергичната тромбоцитна инхибиция чрез повлияване на различни пътища на тромбоцитна активация при приложение на аспирин и клопидогрел е ключова стратегия в съвременната терапия на ОКС.<sup>17</sup>

Няколко проучвания изследваха приложението на клопидогрел при ОКС. Проучването CAPRIE е първото рандомизирано, „сляпо“ международно проучване, има-

що за цел да оцени относителната ефективност на клопидогрел (75 mg еднократно дневно) и аспирин (325 mg еднократно дневно) върху редуцията на риска за настъпване на комплексен критерий, включващ исхемичен инсулт, миокарден инфаркт или съдова смърт.<sup>18</sup> В проучването са проследени 19 185 пациенти с атеросклеротична съдова болест, изявена като пресен инсулт, пресен миокарден инфаркт или симптоматична периферна съдова болест за период от 1 до 3 години. В сравнение с аспирин, клопидогрел води до относителна редукция на риска с 8.7% (абсолютна редукция на риска 0.5%). Този ефект се разпростира отвъд понижението на относителния риск с 25% при терапия с аспирин и е асоцииран с по-малко кръвоизливи за 1.9-годишния период на проследяване.<sup>18</sup> Резултатите от това проучване потвърждават по-ранни резултати и показват, че тиенопиридините са поне толкова ефективни, колкото аспирин, при пациентите с атеросклеротична болест.

Впоследствие се проведе проучването CURE за изследване на ефективността на двойната антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел при 12 562 пациенти с ОКС без ST-елевация.<sup>19</sup> Ранната и средно-продължителна терапия с клопидогрел (натоварваща доза 300 mg и последваща доза 75 mg дневно за среден период от 9 месеца) и аспирин е свързана с редукция на относителния риск за настъпване на сърдечно-съдова смърт или инсулт с 20% ( $p < 0.001$ ) в сравнение с монотерапията с аспирин.<sup>19</sup>

Проучването Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study (COMMIT/CCS-2) е мощно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 45 852 пациенти с ОКС.<sup>26</sup> Резултатите от проучването показаха, че комбинацията клопидогрел + аспирин сигнификантно редуцира относителния риск за настъпване на вътреболнична смърт със 7% (редукция на абсолютния риск 0.6%,  $p < 0.03$ ) и риска за настъпване на смърт, реинфаркт или инсулт с 10% в сравнение с плацебо (редукция на абсолютния риск с 0.9%,  $p < 0.002$ ).

През 2005 г. пред Американския колеж по кардиология бяха представени резултатите от проучването Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY–TIMI 28). Една от основните цели в това проучване беше оценката на ефикасността и безопасността от приложението на клопидогрел при пациенти с остър миокарден инфаркт, независимо от това дали са получавали тромболитична терапия или не. 3491 пациенти са рандомизирани към терапия с клопидогрел (натоварваща доза 300 mg и след това 75 mg веднъж дневно) или плацебо след стандартна фибринолитична терапия.<sup>27, 28</sup> Тридесетдневната терапия с клопидогрел, добавен към аспирин, води до сигнификантно понижаване (20%) на относителния риск за настъпване на сърдечно-съдова смърт, рекурентен миокарден инфаркт или исхемия,

налагащи спешна реваскуларизация ( $p < 0.03$ ). Подгрупов анализ показва, че предпроцедурната терапия с клопидогрел за 2–8 дни (средно 3 дни) сигнификантно понижава честотата на сърдечно-съдовата смърт, реинфарктите и инсултите с 46% преди и до 30 дни след провеждането на перкутанна коронарна ангиопластика (ПКИ), независимо от момента на провеждане на ПКИ по отношение на рандомизацията.

Базирайки се върху резултатите от големите клинични проучвания, настоящите ръководства за клиничната практика препоръчват приложението на клопидогрел при всички пациенти с ОКС без ST-елевация, независимо дали е избрана ранна инвазивна стратегия или консервативно поведение, и при всички пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация, независимо от вида на реперфузионната терапия.<sup>29–31</sup>

### Клопидогрел и ПКИ

През 1986 г. в Тулуза, Франция, Jacques Puel и Ulrich Sigwart имплантират първия стент в коронарна артерия на човек. В следващия четвърт век механичната коронарна реперфузия с ПКИ се превръща в златен стандарт в терапията на ОКС. Двойната антитромбоцитна терапия с аспирин и тиенопиридин е задължителна след поставяне на стент, за да се предотврати тромбозата на стента.<sup>32</sup> При елективна ангиопластика с имплантация на стент се препоръчва натоварваща доза от 300 mg поне 6 часа преди процедурата или 600 mg поне 2 часа предварително. След имплантация на метален стент се препоръчва провеждане на двойна антитромбоцитна терапия за един месец, а при имплантация на медикамент-излъчващ стент тази терапия трябва да бъде удължена поне до 1 година.<sup>32</sup> Проучването PCI-CURE показва, че предпроцедурната терапия с клопидогрел и продължителната терапия при пациенти с NSTEMI (8 месеца), при които е извършена ПКИ, понижава риска от сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт с 30%.<sup>37</sup> Смъртността и честотата на миокардните инфаркти в 30-дневния период след ПКИ е сигнификантно по-ниска сред пациентите на предпроцедурна терапия в сравнение с пациентите без такава (4.4% vs 2.8%, редукция на относителния риск с 34%;  $P < 0.04$ ).<sup>40</sup>

Изключително важни са данните от проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation trial (CREDO), което изследва ефективността на предоперативната терапия с клопидогрел като непрекъсната променлива за идентифициране на оптималната продължителност на предоперативната терапия при 1762 пациенти на ПКИ.<sup>41</sup> Разликата в изхода между групите на плацебо и клопидогрел не е сигнификантна до 15 час на предоперативната терапия с редукция на инцидентите с 58.8% ( $p < 0.028$ ) за клопидогрел спрямо плацебо. По-продължителната предоперативна терапия

е свързана с подобрене на изхода. Максимална дивергенция на честотата на инцидентите се установява на 24 час (оптимална продължителност на терапията). Ефективността на предоперативната терапия с клопидогрел към 15 час не се повлиява сигнификантно от приложението или не на GP IIb/IIIa-блокери.

Въпросите, свързани с тежестта на натоварващите дози, бяха изследвани в проучването CURRENT OASIS 7 (A randomized, 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy). Данните показваха, че натоварваща доза от 600 mg клопидогрел при пациенти с ОКС, лекувани с интервенционен метод, сигнификантно редуцира риска от сърдечно-съдова смърт в сравнение с тези, получили стандартната доза от 300 mg.<sup>42, 64</sup>

Проучването CLARITY-TIMI 28 от своя страна показва, че терапията с фибринолитични медикаменти, хепарин, аспирин и клопидогрел при пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация е възможна в оборудвани линейки без повишение на честотата на кръвоизливите.<sup>43</sup> Предварителните резултати показват, че предболничното приложение на клопидогрел сигнификантно редуцира риска от оклузия на засегнатата артерия, смърт и реинфаркт преди извършване на ангиографията.<sup>16</sup>

Съвременните ръководства за клинична практика препоръчват натоварваща доза от 600 mg клопидогрел при всички пациенти с ОКС със и без ST-елевация колкото е възможно по-рано и поддържаща терапия за 12 месеца след процедурата. Пациентите, при които не е възможно провеждането на предоперативна терапия с клопидогрел, трябва да получат възможно най-висока натоварваща доза непосредствено след процедурата.<sup>44</sup>

Ръководствата за лечение на ОКС с перкутанна реваскуларизация препоръчват тройна антиагрегантна терапия с добавяне на GP IIb/IIIa-инхибитори при високорискови пациенти.

### Безопасност и усложнения

Големите проучвания за ефикасност на двойната антитромбоцитна терапия показват също така, че през проследяваните периоди се наблюдава повишен риск от различни по степен кръвоизливи. Кръвоизливът е по-труден за овладяване поради необратимото инхибиране на тромбоцитната функция от клопидогрел. Кръвоизливите могат да влошат драматично прогнозата за пациента. В мета-анализ на данни от рандомизираните проучвания OASIS и CURE ( $n=34\ 146$ ) 30-дневната смъртност е сигнификантно по-висока при пациенти с ОКС и настъпил сериозен кръвоизлив в сравнение с пациенти без усложнения.<sup>45</sup>

В проучването CURE сериозните кръвоизливи са сигнификантно по-чести в групата на клопидогрел (3.7%

в групата на клопидогрел в сравнение с 2.7% в плацебо-групата; относителен риск 1.38; 95% CI, 1.13–1.67;  $P < 0.001$ ). В групата на клопидогрел животозастрашаващ кръвоизлив е настъпил при 135 пациенти (2.2%) в сравнение със 112 пациенти в плацебо-групата (1.8%; относителен риск 1.21; 95% CI, 0.95–1.56). Не е наблюдавано обаче повишение на честотата на фаталните кръвоизливи, необходимостта от хирургична интервенция или хеморагичен инсулт. Преобладаващата част от кръвоизливите са от стомашно-чревния тракт и местата на артериалната пункция.<sup>19</sup> Използването на радиален достъп при инвазивното лечение на ОКС води до избягване на опасността от голямо кървене от мястото на пункцията. Въпреки че в CURE не се наблюдава сигнификантно повишение на сериозните кръвоизливи след аорто-коронарен байпас, терапията с клопидогрел се преустановява 5 дни преди интервенцията.<sup>21</sup> При пациентите, които са продължили терапията си с клопидогрел до по-малко от 5 дни преди интервенцията, честотата на тежките кръвоизливи е по-висока с 3.3%. Рискът от леки кръвоизливи е сигнификантно по-висок в групата на клопидогрел в сравнение с плацебо – 322 (5.1%) vs. 153 (2.4%);  $P < 0.001$ ).<sup>19</sup> Същевременно едно субпроучване от 2009 г. на ACUITY при пациенти с МИ без ST-елевация, реферирани за хирургическа реваскуларизация, показва, че приложението на клопидогрел преди коронарография намалява честотата на исхемичните усложнения без съпътстващо увеличение в честотата на големите кръвоизливи. Пациентите на терапия с клопидогрел преди операцията действително имат по-продължителен престой в болница, но същевременно честотата на смъртността, МИ и непланирана дълга реваскуларизация до 30 ден е значимо по-ниска ( $p = 0.01$ ). Резултатите от същото проучване показват, че липсва статистическа разлика за несвързаните с оперативното лечение или през следоперативния период брой кръвоизливи между пациентите, лекувани с клопидогрел до деня на операцията в сравнение с пациентите без клопидогрел ( $p = 0.83$ ).

Проучването COMMIT/CCS-2, което е едно от най-големите проучвания за пациенти с ОМИ – 45 852 пациенти, изследва безопасността и ефикасността от комбинацията на клопидогрел при пациенти с фибринолитично лечение. Крайните резултати бяха представени за първи път през 2005 година на научните сесии на Американския колеж по кардиология. Данните показват, че не се наблюдава повишение на тежките кръвоизливи при пациентите на лечение с комбинацията клопидогрел с фибринолитични медикаменти. Не се отчита по-голяма честота на големи кръвоизливи и при по-възрастни пациенти (над 70 години). При тези пациенти обаче не е прилагана натоварваща доза.<sup>26</sup> В проучването CLARITY-TIMI 28 терапията с клопидогрел също не е свързана с повишение на честотата на тежките и интракраниалните кръвоизливи; и в това

проучване само една подгрупа пациенти е получила натоварваща доза.<sup>16, 27</sup>

Рискът за настъпване на кръвоизливи е повишен допълнително при пациенти, нуждаещи се от перорална антикоагулантна терапия (тройна терапия). Ново проучване изследва дългосрочната прогноза при пациентите с коронарно стентирание, лекувани с тройна антикоагулационна и антитромбозна терапия.<sup>46</sup> Прицелната стойност на INR е в долния терапевтичен обхват (2.0–2.5). Пациентите са проследени за 18 месеца при средна продължителност на тройната терапия  $157 \pm 134$  дни. Контролната група се състои от пациенти на двойна антитромбоцитна терапия. Към 18 месец е наблюдавано несигнификантно повишение на честотата на кръвоизливите в групата на тройна спрямо групата на двойна терапия. Стойностите на INR са по-високи при пациентите с кръвоизливи ( $2.8 \pm 1.1$  vs.  $2.3 \pm 0.2$ ;  $p < 0.0001$ ). При пациентите със стойности на INR в препоръчителния интервал рискът за настъпване на кръвоизлив е сигнификантно по-нисък в сравнение с пациентите със стойност извън този интервал (4.9 vs. 33%;  $p < 0.00019$ ) и е съпоставим с риска за контролната група. Стойност на INR  $> 2.6$  е единственият независим предиктор за кръвоизлив.

## Сигурност

Общата поносимост на клопидогрел в проучването CAPRIE е съпоставима с тази на аспирин, независимо от възрастта, пола и расата, със сходна честота на пациентите, преустановяващи терапията поради странични ефекти – 13%.<sup>18</sup> Честотата на тежките кожни реакции е по-висока при терапия с клопидогрел в сравнение с аспирин ( $p < 0.017$ ), а така също и честотата на тежката диария ( $p < 0.080$ ). По-чести при аспирин са тежките реакции на дискомфорт на горния отдел на гастроинтестиналния тракт ( $p < 0.096$ ), интракраниалните ( $p < 0.23$ ) и гастроинтестиналните кръвоизливи ( $p < 0.05$ ).<sup>18</sup>

Сигурността на клопидогрел е изследвана при повече от 17 500 пациенти, включително 9000 пациенти на 1-годишна терапия, и е по-добра от тази на тиклопидин.

Тежка неутропения ( $< 450$  неутрофили/ $\text{mCL}$ ) се развива при около 4/10 000 пациенти на терапия с клопидогрел, докато честотата ѝ при терапия с тиклопидин е 0.8%.<sup>18</sup> Въпреки че рискът от миелосупресия е нисък, препоръчва се в случаите на фебрилитет или други признаци на инфекция да бъде потърсена евентуална неутропения.<sup>18</sup>

Съобщени са няколко случая на тромботична тромбоцитопенична пурпура по време или скоро след терапията с клопидогрел, докато честотата на това усложнение при тиклопидин е 1 случай на 1600–5000 пациенти.<sup>47–50</sup> Тромботичната тромбоцитопенична пурпура е животозастрашаващо, мултисистемно за-

боляване, характеризиращо се с вътресъдова агрегация, тромбоцитопения, хемолитична анемия, температура, неврологични промени и бъбречни нарушения, фатални в 10–50% от случаите в зависимост от това доколко бързо се започне плазмафереза. Развитието на сърдечни и неврологични промени след началото на терапия с клопидогрел може да се отгаде погрешно на подлежащото заболяване, заради което е предписана терапията. Лекарят трябва да бъде с повишено внимание за развитието на тромботична тромбоцитопенична пурпура при пациентите на терапия с клопидогрел.<sup>51</sup>

### Резистентност към клопидогрел

Липсата на отговор към терапията с клопидогрел – т. нар. резистентност към клопидогрел, изисква внимание от клиницистите.<sup>52–55</sup> 5–10% от пациентите на терапия с клопидогрел са резистентни към неговите ефекти, изследвани чрез стандартни тромбоцитни тестове, и около 25% от пациентите показват частичен отговор към терапията.<sup>56</sup> Изразеният интериндивидуален отговор към клопидогрел е независим от натоварващата доза. Повишението на натоварващата доза до 600 mg обаче скъсява времето и повишава мощността на максималната инхибиция в сравнение с натоварващата доза от 300 mg.<sup>57</sup>

В проучването CURE, въпреки че двойната антиромбоцитна терапия показва значително предимство пред монотерапията с аспирин, 9–10% от пациентите продължават да страдат от исхемични инциденти по време на проследяването.<sup>19</sup> Вариабилността на индивидуалния отговор към пероралната антиромбоцитна терапия, включително резистентността, може би са причина за тези инциденти.<sup>9</sup> По-ранни проучвания показаха, че липса на отговор към клопидогрел се установява при 20% от пациентите на ПКИ и е асоциирана с повишен риск за влошаване на сърдечносъдовия изход.<sup>58</sup> Бързата и прецизна диагноза на антиромбоцитната резистентност е възможна с помощта на разработени нови тестове за диагностика до леглото на болния. Въпреки наличието на множество тестове, няма съгласие по отношение на референтните стандарти за оценяване на тромбоцитната активация. Ново проспективно проучване показва, че слабият отговор към терапията с клопидогрел, оценен чрез множествена електродна тромбоцитна

агрегометрия, е асоцииран значимо с повишен риск от тромбоза на стената при пациенти с имплантация на медикамент-излъчващ стент.<sup>59</sup>

Точната причина за резистентността към клопидогрел не е известна. Тя може да се дължи на различни биологични, генетични и клинични фактори, като липса на комплайънс или лекарствени взаимодействия. Генетичният вариант CYP2C19\*2 е съобщен като значим прогностичен фактор при млади пациенти на терапия с клопидогрел след миокарден инфаркт. Проучването е с 259 пациенти на възраст <40 години на терапия с клопидогрел в продължение на поне 1 месец.<sup>60</sup> Клиничните фактори обаче имат основна роля за вариабилността на отговора към терапията с клопидогрел.<sup>9</sup> Някои клинични състояния, като диабет, ОКС и повишен индекс на телесната маса, също са свързани с ограничен отговор към терапията с клопидогрел. Това обяснява наблюдаваната при тези пациенти повишена предразположеност към развитие на рекурентни тромботични усложнения, независимо от терапията с клопидогрел.<sup>9</sup> При ОКС е повишена фракцията на незрели тромбоцити, особено в острата фаза на ОМИ със ST-елевация, което може да допринесе за по-активни процеси на тромбообразуване.<sup>61</sup> Тези състояния изискват по-агресивна антиромбоцитна терапия с оглед намаляването на перипроцедурните усложнения при пациентите, насочени за ПКИ. Медикаментозните взаимодействия, включително с липофилни статини и омега-3, могат да повлияят фармакодинамичните ефекти на клопидогрел.<sup>62</sup>

Необходимо е провеждането на клинични проучвания, които да определят дали пониженият отговор към терапията с клопидогрел излага пациентите на повишен риск за тромботични инциденти и дали повишеният отговор към клопидогрел е асоцииран с повишен риск за настъпване на кръвоизливи.

В заключение може да се приеме, че на този етап, независимо от появата на нови антиромбоцитни агенти и разработването на нови комбинации, клопидогрел в комбинация с аспирин остава първа стъпка на избор и „златен стандарт“ на антиромбоцитната терапия при пациентите с ОКС. Препоръчва се внимателна оценка на риска за настъпване на кръвоизливи поради възможността за настъпване на кръвене при тази терапия, както и оценка на вероятността за наличие на резистентност към двата медикамента.

### Книгопис

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598–660.
2. Libby P. Inflammation of atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868–74.
3. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699–708.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.