

## КЛИНИЧКА ПРИМЕНА КЛОПИДОГРЕЛА У АКУТНОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМУ

Совтић С. Столић Р. Марчетић З. Перић В. Лазић С. Шипић М.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## CLINICAL USE OF CLOPIDOGREL IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Совтић С. Столић Р. Марчетић З. Перић В. Лазић С. Шипић М.

Internal clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Acute instable atherosclerotic plate in the basis of the pathophysiology of the acute coronary syndrome and it is divided on two big groups: a) acute coronary syndrome without ST elevation (NONSTEMI) and b) myocardial infarction with ST elevation (STEMI). Clopidogrel belongs to the group of antiaggregation drugs which inhibit ADP receptors and on that way prevent platelets aggregation. The clinical confirmation of the clopidogrel efficiency is confirmed through 4 big clinical studies: CAPRIE, CURE, COMMIT/CCS 2 and CLARITY-TIMI 28 studies. In CAPRIE study, clopidogrel showed moderate but significant advantage comparing to aspirin in prevention of the secondary ischemic cerebrovascular stroke and myocardial infarction. The results of CURE study showed that doubled combined therapy with clopidogrel and aspirin brought the reduction of the relative risk of cardiovascular events with patients with acute coronary syndrome without ST elevation. The results of this study showed that the group of patients which received clopidogrel beside aspirin and thrombolytic therapy it came to the reduction of the occluded arteries. In COMMIT were also involved the patients with the acute myocardial infarction with ST elevation. Total number of lethal cases of the repeated myocardial infarctions or acute brain stroke was smaller in a group which was receiving clopidogrel beside thrombolytic therapy and aspirine in comparison with the placebo group. The results of CLARITY and COMMIT studies gave us recommendation that patients with acute myocardial infarction with ST elevation which have thrombolytic therapy or percutaneous coronary intervention should receive clopidogrel as well.

**Key words:** acute coronary syndrome; clopidogrel

### САЖЕТАК

У патофизиолошкој основи акутног коронарног синдрома налази се акутна нестабилна атеросклеротична плочица и он се дели у две велике групе: а) акутни коронарни синдром без ST елевације (NONSTEMI) и б) инфаркт миокарда са ST елевацијом (STEMI). Клопидогрел спада у групу антиагрегационих лекова који инхибирају ADP рецепторе и на тај начин спречавају агрегацију тромбоцита. Клиничка потврда ефикасности клопидогрела потврђена је кроз четири велике клиничке. У CAPRIE студији, клопидогрел је показао умерену, али значајну предност у односу на аспирин у секундарној превенцији исхемијских цереброваскуларних удара и акутног инфаркта миокарда. Резултати CURE студије су показали да је двојна, комбинована терапија клопидогрелом и аспирином, довела до редукције релативног ризика од кардиоваскуларних догађаја код болесника са акутним коронарним синдромом без ST елевације. У студију CLARITY били су укључени болесници до 12 сати након акутног инфаркта миокарда са елевацијом ST сегмента. Резултати ове студије су показали да је у групи болесника који су поред тромболитичке терапије и аспирина добијали и клопидогрел, дошло до редукције оклудираних артерија. У студију COMMIT такође су били укључени болесници са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом. Укупан број смртних исхода, поновних инфаркта миокарда или акутног можданог удара, био је мањи у групи болесника која је поред тромболитичке терапије и аспирина примала и клопидогрел у односу на плацебо групу. Резултати CLARITY и COMMIT студија довели су до препорука да се у пацијената са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом, код којих се терапија спроводи тромболитичким средствима или перкутаним коронарним интервенцијама, у стандардну терапију укључи и клопидогрел.

**Кључне речи:** акутни коронарни синдром; клопидогрел

### УВОД

Још од Williama Harvey-а (1578 -1657), енглеског лекара и оснивача модерне физиологије, који је 1628. године написао и објавио Студију о циркулацији крви у људском организму ("On The Motion Of The Heart

And Blood In Animals"), познато је да се крв живог организма налази у течном стању.

За одржавање континуитета протока крви у затвореном систему крвних судова, али и спречавању ис-

тицања и губитка крви из оштећених крвних судова, у здравом организму одговорна су два међусобно супротстављена система:

- систем прокоагулантних и
- систем антикоагулантних механизма.

Прокоагулантни систем одговоран је за способност организма да активира механизме хемостазе на месту оштећених крвних судова.

Антикоагулантни систем омогућава организму да регулише процес коагулације у складу са потребама организма и на тај начин спречава појаву тромбоза.

У здравом организму нормално постоји избалансираниост и уравнотеженост ова два система, и то у корист антикоагулантних чинилаца.

За разлику од хемостазе, која означава престанак крварења из оштећених крвних судова и као таква је неопходна за одржавање живота, *тромбоза представља патолошко стање које настаје због неадекватне активације хемостатских механизма*, односно коагулацију крви у погрешно време и на погрешном месту.

#### Епидемиолошки подаци:

Болести које настају као последица атеросклеротичних процеса у крвним судовима, представљају водећи узрок умирања у светској популацији.

Подаци Светске здравствене организације указују да се у чак 52% свих узрока умирања, етиолошки налазе болести атеросклерозе (кардиоваскуларне болести, исхемијска болест срца, цереброваскуларне болести). (1)

Епидемиолошки подаци указују да годишње у САД око један и по милион људи бива хоспитализовано због акутног коронарног синдрома (нестабилна *angina pectoris*, акутни инфаркт миокарда са и без Q зупца). (2)

Преваленца акутног инфаркта миокарда у САД износи око 7,5 милиона људи. (3)

Инциденца можданих удара у САД, као последица атеросклерозе крвних судова износи око 0,5 милиона, а преваленца око 4,6 милиона.

Преваленца различитих болести периферних крвних судова у САД, исто тако последица атеросклерозе, износи око 10,5 милиона људи. (4)

#### Патогенеза артеријских тромбоза

Артеријска тромбоза је обично повезана са атеросклерозом.

Артеријски тромб представља тзв. "*бели тромб*" и углавном се састоји од тромбоцита и леукоцита заробљених у фибриноској основи.

Као последица појаве ове врсте тромба долази до поремећаја протока крви кроз крвне судове, што доводи до исхемије ткива и органа или некрозе (у случају потпуног зачепљења лумена крвног суда, нпр. у акутном инфаркту миокарда).

Интересантно је напоменути да су још испитивањем мумија египатских фараона који су владали Египтом пре више од 3200 година нађене промене на артеријама карактеристичне за атеросклерозу (гр. речи *atheros* - каша и *sclerosis* - отврдуће).

Први покушаји описа и објашњења настанка атеросклеротичних промена датирају с почетка XIX века (Нето-инфективна теорија, 1800. год. ).

Следе испитивања:

- von Rokitanskog (тромбогена теорија, 1841. год.) (5)

- Virchow-a (инфламаторна теорија 1856. год.), (6)

- Ignjatovskog и Aničkova (липидна теорија 1908. год.), (7,8)

- Roslla (инсудативна теорија 1940-50 год.).

На основу резултата добијених ангиографским, ангиоскопским и другим савременим експерименталним технологијама, данас је познато да дисрупција (руптура или ерозија) атеросклеротичног плака богатог тромбоцитима и фибрином, доводи до тромбозе зида и фиброзне организације тромба, и тако доприноси прогресији коронарне атеросклерозе.

Дисрупција (ерозија или руптура) ових атеросклеротичних плакова са последичном интралуминалном тромбозом, игра кључну улогу у патогенези нестабилне *angine pectoris*, акутног инфаркта миокарда и напрасне срчане смрти. (9,10)

Данас се сматра да Т лимфоцити преко леукина активирају макрофаге да луче матриксну металлопротеиназу која разара фиброзну капу плака (11)

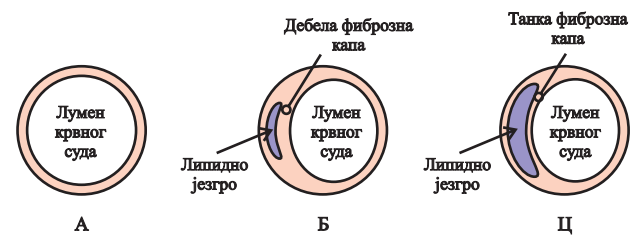
На слици бр. 1.9 приказана су два типа атеросклеротичних плакова.

Први плак узрокује мањи степен сужења крвног суда у односу на други.

Међутим, треба запазити да други атеросклеротички плак има дебљу фиброзну капу а мањи липидни базен (стабилан плак).

Први плак доводи до мањег степена сужења крвног суда, али је његова фиброзна капа тања, а липидни базен већи.

На тај начин, овај плак има већи потенцијал руптуре и настајања тромбозе (нестабилан или вулнерабилни плак).



Слика 1 - Шематски приказ попречног пресека нормалног крвног суда (А); стабилног (Б) и нестабилног атеросклеротичног плака (Ц)

#### Акутни коронарни синдром

Стабилну *anginu pectoris* први је описао William Heberden крајем XVIII века, и његов изворни опис властите ангине при напору није ни до данас превазиђен.

Међутим, клинички синдром акутног инфаркта миокарда описан је тек 1910. године у радовима који су објавили руски научници W.P. Obrastzow и H.D. Straszcheko. (12)

Амерички научник James Herrick је први указао на то да се у основи акутног инфаркта миокарда на-

лази коронарна тромбоза, али и да то не мора имати фаталан исход, већ да зависи од локализације, величине и броја оклудираних коронарних артерија. (13)

Интересантно је да је још 1948. године, Wright са сарадницима указао, на основу резултата истраживања на 800 пацијената са акутним инфарктом миокарда, да примена оралних антикоагулантних лекова (дикумарол) доводи до значајног смањења појаве тромбоемболијских компликација. (14)

Ови резултати су довели до препорука да се свим болесницима са акутним инфарктом миокарда у терапију укључују орални антикоагулантни лекови.

Све до 1969. године орални антикоагулантни лекови су рутински примењивани у пацијената са акутним инфарктом миокарда.

Те године, Gifford, али и други истраживачи, објављују резултате којима се указује и на ризике које носи са собом примена ових лекова. (15)

Акутни инфаркт миокарда означава акутну исхемијску некрозу дела (делова) срчаног мишића насталу услед несклада између између могућности коронарног крвотока да обезбеди одговарајућу количину крви и потреба миокарда за кисеоником у датом тренутку и условима, најчешће проузрокованим коронарном тромбозом.

У клиничку праксу последњих година све више улази термин «акутни коронарни синдром».

У патофизиолошкој основи акутног коронарног синдрома налази се акутна нестабилна атеросклеротична плочича и он се дели у две велике групе:

1) акутни коронарни синдром без ST елевације (NONSTEMI):

- нестабилна angina pectoris
- инфаркт миокарда без ST елевације
- non-Q инфаркт миокарда

2) инфаркт миокарда са ST елевацијом (STEMI) (16,17)

У типичној клиничкој слици акутног инфаркта миокарда доминирају подаци о ангинозном болу, мада се неретко бележе и случајеви са атипичним болним и безболним формама, посебно у пацијената са акутним инфарктом миокарда и дијабетес мелитусом. (18,19)

Дијабетес мелитус у акутном инфаркту миокарда доводи и до веће учесталости компликација, пре свега комплексних поремећаја срчаног ритма, срчане инсуфицијенције и кардиогеног шока, што значајно утиче на прогнозу ових болесника. (18, 20)

#### Антиагрегациони лекови

У зависности од механизма којим остварују антитромбоцитно дејство, антиагрегациони лекови се могу поделити у неколико група:

- Инхибитори синтезе тромбоксана A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)
  - Ацетилсалицилна киселина
- Антагонисти ADP-рецептора
  - Клопидогрел
  - Тиклопидин
- Блокатори гликопротеина (GP) IIb/IIIa
  - Abciximab,
  - Ептифибатид,

- Тирофибан

- Ламифибан

- Инхибитори фосфодиестеразе

- Дипиридамола

#### Инхибитори ADP рецептора

У првом поглављу, при детаљном опису хемостазе, речено је да је то процес који се одвија у четири фазе:

1. Васкуларна фаза
2. Тромбоцитна фаза
3. Фаза коагулације крви
4. Фибринолиза

Укратко, у тромбоцитној фази долази до активације тромбоцита.

Први корак у тој фази је да тромбоцити пролазе кроз процепе на местима на којима се спајају ендотелне ћелије и допиру до субендотелних структура.

На овим структурама, тромбоцити се везују по одговарајућим активираним рецепторима на својој мембрани.

Следећи корак је агрегација тромбоцита, при чему кључну улогу игра гликопротеински рецептор на мембрани тромбоцита, означен као GP IIb/IIIa.

Агрегација тромбоцита започиње под утицајем различитих агониста, као што су колаген, тромбин, ADP, TXA<sub>2</sub>, који делују на специфичне рецепторе на површини тромбоцита.

Важно је истаћи и да се током следећег корака, означеног као тромбоцитна секреција, из тамних гранула тромбоцита луче велике количине ADP-а, серотонина и калцијума.

У групу антитромбоцитних лекова који инхибирају ADP рецепторе и на тај начин спречавају агрегацију тромбоцита спадају тиклопидин и клопидогрел.

И тиклопидин и клопидогрел по структури припадају тиенопиридинима (слике бр. 1 и 2)

Тиклопидин је откривен 1980. године, и његовом применом је отпочела нова ера антитромбоцитних лекова.

Овај антитромбоцитни лек је у западним земљама због својих штетних нуспојава углавном замењен клопидогрелом.

Оба ова лека из групе тиенопиридина (тиклопидин и клопидогрел) свој антиагрегацијски ефекат остварују ирверзибилном инхибицијом P<sub>2</sub>RY<sub>12</sub> ADP рецептора на тромбоцитима, и на тај начин спречавају ADP индуковану агрегацију. (слика бр. 3)

ADP активира гликопротеински рецептор на мембрани тромбоцита GP IIb/IIIa.

Након вишекратне примене у стандардној дози од 75мг дневно, клопидогрел се брзо ресорбује из гастроинтестиналног тракта, и брзо испољава свој антиагрегацијски ефекат.

Вишекратна примена између 3. и 7. дана доводи до динамичке равнотеже "steady state".

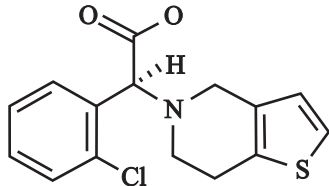
Клопидогрел након апсорпције подлеже интензивној биотрансформацији у јетри.

Биотрансформацијом се у јетри из клопидогрела стварају два метаболита, један активни, и други неактивни.

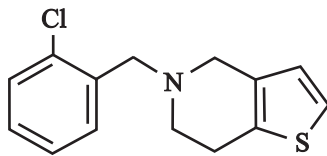
Активни метаболит се ствара оксидацијом клопидогрела до 2-оксо-клопидогрела, и даље хидролизом до активног метаболита.

Активни метаболит се брзо и ирверзибилно везује за поменуте рецепторе на тромбоцитима и инхибира њихову агрегацију.

Неактивни метаболит се елиминира преко урина (око 50%) и фецеса (око 46%).



Слика 2. Структура клопидогрела.



Слика 3. Структура тиклопидина.

Тиклопидин се такође након оралне примене ресорбује брзо и потпуно.

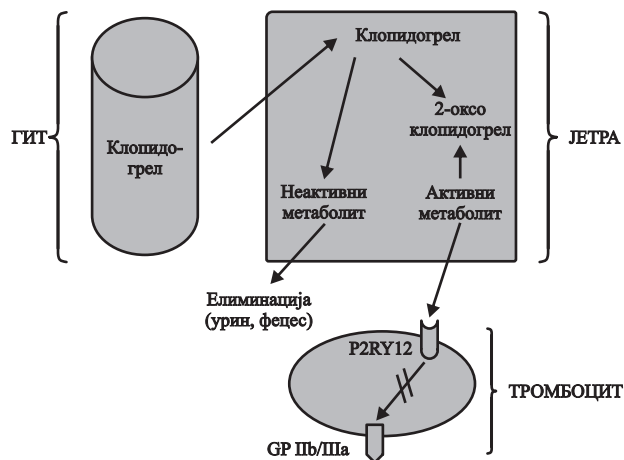
Већи део ресорбованог тиклопидина се метаболише при првом проласку кроз јетру.

За протеине плазме се везује око 98 процената.

Максималне концентрације лека у плазми се постижу за 2 сата.

Од нежељених ефеката, треба пре свега помесити гастроинтестиналне тегобе, најчешће у виду дијауреје.

Могуће је, посебно у прва три месеца, да се јави неутропенија (ово је врло важно, и у овом периоду треба посебно пратити болеснике).



Слика 4. Механизам дејства клопидогрела.

Литературни подаци указују и на могућу хепатотоксичност тиклопидина са последичном холестазом.

Механизми којима тиклопидин може довести до општења јетре и холестазе још увек нису познати. (21,22,23)

**ККК**

Клиничка потврда ефикасности клопидогрела потврђена је кроз четири велике клиничке студије, у којима је било укључено 81.090 пацијената:

- 1) CAPRIE студија (24) (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events);
- 2) CURE студија (25) (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events);
- 3) COMMIT/CCS-2 студија (26) (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial /Second Chinese Cardiac Study);
- 4) CLARITY-TIMI 28 студија (27) (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction).

CAPRIE студија (24) је била интернационална, рандомизирана, душло слепа студија, и обухватила је укупно 19.185 испитаника у 304 медицинска центра.

У овој студији упоређиван је ефекат примене аспирина (325мг дневно) и клопидогрела (75мг дневно).

Сви испитаници су имали изражену атеротромбозу, која се манифестовала:

- недавним акутним инфарктом миокарда (< 35 дана),
- исхемичним можданим ударом (7 дана до 6 месеци пре укључивања у студију), и
- манифестну атеросклеротичну болест периферних артерија.

Просечно време праћења ових испитаника било је 18 месеци (максимум 3 године).

За то време, бележени су нови исхемијски догађаји, и то:

- нови исхемијски мождани удари (фатални или не)
- нови инфаркт миокарда (фаталан или не)
- други смртни исходи услед васкуларних болести (табела бр.1).

Табела 1. Нови исхемијски догађаји испитаника у CAPRIE студији (8).

Пацијенти у CAPRIE студији	Плавикс (n=9599)	Аспирин (n=9586)
Исхемијски мождани удар	438 (4,6%)	461 (4,8%)
Акутни инфаркт миокарда	275 (2,9%)	333 (3,5%)
Смрт услед других васк. болести	226 (2,4%)	226 (2,4%)
Укупно	939 (9,8%)	1020 (10,6%)

Као што се из табеле бр. 1 види, Clopidogrel је показао умерену, али значајну предност у односу на Аспирин у секундарној превенцији исхемијских цереброваскуларних удара и акутног инфаркта миокарда.

Од нежељених ефеката, у групи испитаника на Clopidogrel-у забележен је мањи проценат гастроинтестиналног крварења и тегоба, али уз повећану инциденцу неутропенија, раша и дијареја (до 1%).

У CURE студији (25) било је укључено укупно 12.562 болесника са акутним коронарним синдромом без ST елевације (нестабилна angina pectoris или инфаркт миокарда без Q зупца).

Циљ ове студије је био да испита ефекат комбиноване примене клопидогрела и аспирина.

Болесници су подељени у две групе:

- прва група (n=6259), која је примала клопидогрел (прва доза 300 мг, потом 75мг дневно) и аспирин (75-325мг дневно), и

- друга група (n=6303), која је примала аспирин (75-325мг дневно) и плацебо.

Испитаници су праћени годину дана.

Резултати ове студије су показали да је двојна, комбинована терапија клопидогрелом и аспирином, довела до редукције релативног ризика од кардиоваскуларних догађаја од 20% (кардиоваскуларна смртност, нефатални инфаркт миокарда, мождани удар).

PCI-CURE студија (која заправо представља подстудију у оквиру CURE студије), је показала да двојна, комбинована терапија (клопидогрел и аспирин), примењена пре перкутане коронарне интервенције, смањује ризик од укупне смртности, инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсульта за 27-31 процената.

Да би се постигао бржи максимални ефекат, клопидогрел се пре перкутане коронарне интервенције примењује у дози од 600 мг 2-4 сата пре интервенције.

Код пацијената који су на терапији клопидогрелом, а код којих је индикувана хируршка интервенција, неопходно је примену лека обуставити 5 до 7 дана пре планираног хируршког захвата, да би се избегла значајна крварења.

С обзиром да се из резултата претходне две студије (CAPRIE и CURE) није знао ефекат терапије клопидогрелом у акутном инфаркту миокарда са ST елевацијом, дизајниране су две велике клиничке студије - CLARRITY (26) и COMMIT (27)

Обе студије су биле рандомизирание, плацебо контролисание, двоструко следе, и имале су за циљ управо да одговоре на ово питање.

Резултати обе студије саопштени су на Конгресу америчког колеџа за кардиологију, 2005. године.

У студију CLARRITY (26) било је укључено 3.491 болесника, до 12 сати након акутног инфаркта миокарда са елевацијом ST сегмента, који су били предвиђени за тромболитичку терапију.

Сви испитаници су подељени у две групе:

а) прва група (n=1.752) - испитаници који су поред тромболитичке терапије и аспирина (150mg до 325 mg као ударна доза, а потом 75mg до 162mg дневно), добијали и клопидогрел (300mg ударна доза, а затим 75mg дневно);

б) друга група (n=1739) - испитаници су добијали исту терапију, сем клопидогрела, уместо којег је примењиван плацебо.

Сви испитаници су праћени током 30 дана након акутног инфаркта миокарда.

Од клиничких показатеља, бележени су присуство композита у инфарктом захваћеној артерији при отпусту (ангиографски), као и инциденца кардиоваскуларне смрти, поновних инфаркта или рекурентне исхемије (која је изискивала ургентну реваскуларизацију).

Резултати ове студије су показали да је од 2.-8. дана након тромболизе, у другој групи (болесници који су примали клопидогрел), дошло до редукције оклудираних артерија за 36% (15% vs. 21,7%).

Исто тако, ризик од кардиоваскуларне смрти, поновног инфаркта или рекурентне исхемије, смањен је за 20% у групи која је примала клопидогрел, током 30 дана праћења ових болесника.

Резултати CLARRITY (26) студије показале су и да је примена клопидогрела довела до драматичног смањења инциденце кардиоваскуларне смрти, поновног инфаркта и акутног можданог удара пре и после перкутане коронарне интервенције (46%), у току тридесетог дневног праћења испитаника.

У студију COMMIT (27) било је укључено 45.852 болесника са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом, до 24 сати након почетка болести.

Испитаници нису били лимитирани годинама старости, тако да је било 26% болесника старијих од 70 година.

Слично као и у претходној студији, испитаници су подељени у две групе:

- групу I, која је поред тромболитичке терапије и аспирина (162мг дневно), примала и клопидогрел (75мг дневно током хоспитализације - просечно 16 дана), и

- групу II, која је уместо клопидогрела примала плацебо.

Укупан број смртних исхода, поновних инфаркта миокарда или акутног можданог удара, за 9% је био мањи у групи која је примала клопидогрел (9.3% vs. 10.1%).

Исто тако, примена клопидогрела заједно са аспирином довела је и до смањења морталитета у групи I за 7% - 7.7% vs. 8.1%.

Оно што је врло важно истаћи, то је да је у обе групе забележен приближан проценат клинички значајних крварења као последица примењене терапије (0.58% у групи са клопидогрелом према 0.54% у групи без клопидогрела).

У студији CLARITY, клинички значајна крварења су регистрована код 1.3% испитаника на клопидогрелу, према 1.1% у плацебо групи.

Резултати CLARITY и COMMIT студија, довеле су до препорука да се у пацијената са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом, код којих се терапија спороводи тромболитичким средствима или перкутаном коронарном интервенцијом, у стандардну терапију укључи и clopidogrel.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.
2. Cairns J, Theroux P., Armstrong P. et al.: Unstable angina-report from a Canadian expert roundtable. Can J Cardiol 1996; 12: 1279-92.

3. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Facts: Statistical Update.
4. Weitz JL, Byrne J., Clagett GP. et al.: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
5. Von Rokitansky K. A Manual of Pathological Anatomy. Swain W et al, eds. Philadelphia, Pa: Blancherd & Lea; 1855.
6. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin : I Aufl. Hirschwald, 1858.
7. Ignatovski A. : On the influence of animal food on tissues of the rabbit. St Petersburg: Reports of the Imperial Military Medical Academy, 1908. 16: 154.
8. Anitschkov N. Chalotov S. : Uber experimentele Cholesterinstectase und ihre Bedeutung fur die Entstehung einiger pathologischer Prozesse *Central Allg Path Anot* 1913. 1:24.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.
10. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (2). *New Engl J Med.* 1992;326:310-318.
11. Libby P.: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995. 91:2844-50.
12. Obrastzow WP., Straschesko ND.: Zur ketnis der thrombose der koronararterien des herzens. *Z Klin Med* 1910; 71: 116-32.
13. Herrick JB.: Certain clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *JAMA* 1912; 59:2015-20.
14. Wright IS., Marple CD., Beck DF.: Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. *Am Heart J* 1948; 36:801-15.
15. Gifford RH., Feinstein AR.: A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1969;280:351-7.
16. Canon CP., Braunwald E. Unstable angina. In Braunwald Zipes. Libby (Eds): Heart disease. Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company. 2001. Philadelphia p. 1232-71.
17. ACC/AHA/ACM-ASIM Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina and non ST segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). The American College of Cardiology. 2002.
18. Sovtić S.: Rane komplikacije i rana (jednogodišnja) prognoza u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i dijabetes melitusom. Magistarski rad. Medicinski fakultet Priština. 1995. god.
19. Sovtic S. Trajkovic V. Tomic S. Peric V. Jovanovic A. Marčetić Z. Novakovic T. Pajovic S. Stolic R. Filipovic S. : Bezbolne i atipicne klinicke forme akutnog infarkta miokarda u dijabetičara. *Anali, Priština-Gracanica*, br. 9; 2006.god. str. 69-73.
20. Sovtic S. Trajkovic V. Tomic S. Peric V. Jovanovic A. Novakovic T. Pajovic S. Marčetić Z. : Karakteristike akutnog infarkta miokarda u dijabetičara. *Praxis Medica* 2005. 33 (1-2) s.1-4.
21. Skurnik YD., Tcherniak A., Edlan K. et al.: Ticlopidine induced cholestatic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37(3): 371-5.
22. Varvello L., Arno C., Coggiola M. et al.: Cholestasis from ticlopidine: two clinical cases. *Ann Ital Med Int* 2002;17 (4):252-5.
23. Placci A., Melandri G., Ceciloni L. et al.: Late-appearing cholestatic icterus after a month of treatment with ticlopidine. *Ital Heart J* 2001;2(11):1240-2.
24. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
25. CURE investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
26. Sabatine MS., Cannon CP., Gibson CM. Et al, for the CLARITY-TIME 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1170-8.
27. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 1622-32.