



**REVISTA ROMÂNĂ DE**  
*CARDIOLOGIE*

Vol. XIX, Suplimentul C, An 2004

# REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

## Vol. XIX, Suplimentul C, An 2004

### COLECTIVUL DE REDACȚIE

#### Redactor Șef

Prof. Dr. Costin Carp

#### Redactori Coordonatori

Prof. Dr. Eduard Apetrei

Prof. Dr. Cezar Macarie

#### Secretar

Prof. Dr. Carmen Ginghină

#### Colegiul de redacție

Prof. Dr. Dan Bratu (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Ion Bruckner (București)

Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu (București)

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu (Cluj)

Prof. Dr. Mircea Cintează (București)

Prof. Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara)

Prof. Dr. Maria Dorobanțu (București)

Prof. Dr. Ștefan Iosif Drăgulescu (Timișoara)

Prof. Dr. Bradu Fotiade (București)

Prof. Dr. Constantin Georgescu (Târgu Mureș)

Prof. Dr. George Georgescu (Iași)

Prof. Dr. Leonida Gherasim (București)

Prof. Dr. Alexandru Ioan (București)

Prof. Dr. Dan Dominic Ionescu (Craiova)

Dr. Matei Iliescu (București)

Prof. Dr. Ion Manițiu (Sibiu)

Prof. Dr. Nour Olinic (Cluj)

Dr. Doina Rogoza (București)

Prof. Dr. Ion Țintoiu (București)

Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea (Cluj)

#### Corector

Dr. Irina Șerban

#### Traducere în limba română

Un grup de medici coordonat de Conf. Dr. Minerva Muraru

**ISSN - 0195668X**

## **Consens al experților privind utilizarea agenților antiplachetari în bolile cardiovasculare aterosclerotice**

### **Recomandările Societății Europene de Cardiologie în privința utilizării agenților antiplachetari la pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică**

Carlo Patrono (Italia), Fedor Bachmann (Elvetia), Colin Baigent (Marea Britanie), Christopher Bode (Germania), Raffaele De Caterina (Italia), Bernard Charbonnier (Franta), Desmond Fitzgerald (Irlanda), Jack Hirsh (Canada), Steen Husted (Danemarca), Jan Kvasnicka (Republica Ceha), Gilles Montalescot (Franta), Luis Alberto Garcia Rodriguez (Spania), Freek Verheugt (Olanda), Josef Vermeylen (Belgia), Lars Wallentin (Suedia)

**Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG)**, Silvia G. Piori (Italia), Maria Angeles Alonso Gascia (Spania), Jean-Jacques Blanc (Franta), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Marea Britanie), Veronica Dean (Franta), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spania), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suedia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Joao Morais (Portugalia), Ali Oto (Turcia), Otto A. Smiseth (Norvegia)

**Revizorii documentului**, Joao Morais (Portugalia), Jaap Deckers (Olanda), Rafael Ferreira (Portugalia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Philippe-Gabriel Steg (Franta), Frederico Teixeira (Portugalia), Robert Wilcox (Marea Britanie)

**European Heart Journal (2004) vol. 25; nr. 2; 156-181**

# Sumar

Preambul / 5

Introducere / 5

Fiziopatologia plachetară / 6

Mecanismul de acțiune și eficacitatea  
clinică a medicamentelor antiplachetare / 6

Pacienții care pot beneficia de terapia antiplachetară / 12

Balanța beneficiu - risc în terapia antiplachetară / 13

Recomandări în privința agenților antiplachetari individuali / 14

Arii în care sunt necesare noi studii / 16

Concluzii / 17

Rezumat / 19

Bibliografie / 22

## Preambul

Ghidurile și documentele de consens ale experților urmăresc prezentarea tuturor dovezilor relevante privitoare la un anumit subiect, în scopul de a ajuta medicii să cântărească beneficiile și riscurile unor proceduri diagnostice sau terapeutice. Acestea își găsesc utilitatea în procesul decizional din clinică.

În ultimii ani a fost elaborat un mare număr de ghiduri și documente de consens ale experților, de către diferite organizații, de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și de alte societăți asociate. Pe site-urile web ale Societăților Naționale, sunt disponibile câteva sute de ghiduri. Această abundență poate crea îndoieli în privința competenței și validității lor, calități care pot fi garantate doar dacă ghidurile au fost elaborate printr-un proces decizional indiscutabil. Acesta este unul dintre motivele pentru care ESC și alte societăți au realizat recomandări de formulare și elaborare a ghidurilor și a documentelor de consens ale experților.

Deși există standarde bine definite de elaborare a acestora, analize recente ale ghidurilor și documentelor de consens publicate în reviste între 1985 și 1998 au arătat că standardele metodologice nu au fost respectate în marea majoritate a cazurilor. De aceea, este deosebit de important ca ghidurile și recomandările să fie prezentate în formate ușor de interpretat. Ulterior, programele de implementare ale acestora trebuie să fie bine conduse. Au existat încercări de a evalua dacă ghidurile cresc calitatea practicii clinice și utilizarea resurselor medicale.

Comitetul ESC pentru ghiduri practice (ESC Committee for Practice Guidelines) (CPG) supervisează și coordonează pregătirea a noi ghiduri și documente de consens al experților elaborate de grupe de experți. Comitetul este responsabil și de aprobarea acestor ghiduri și documente de consens sau declarații.

## Introducere

Rolul aspirinei și al altor agenți antiplachetari în tratamentul și prevenția aterotrombozei a fost revizuit recent de către the Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) la Conferința de Consens asupra Tratatamentului Antitrombotic<sup>1</sup> (disponibilă online la [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org)). În plus, meta-analiza a 287 studii de prevenție secundară elaborată de Anti-thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration<sup>2</sup> furnizează informațiile actualizate despre eficacitatea și siguranța tratamentului antiplachetar (disponibile online la [www.bmj.com](http://www.bmj.com)). Scopul acestui ghid este integrarea unei înțelegeri a acțiunii unor medicamente într-o definire bazată pe dovezi a categoriilor de pacienți la care beneficiile terapiei antiplachetare depășesc în mod cert riscul de complicații hemoragice. Vor fi, de

asemenea, furnizate și discutate informații despre utilizarea unor agenți antiplachetari particulari.

Recomandările specifice de tratament nu fac parte din obiectivele acestui document și se găsesc în ghidurile orientate pe boli ale Societății Europene de Cardiologie (disponibile online la [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Spre deosebire de ghidurile precedente care se refereau la includerea agenților antiplachetari într-un plan terapeutic al unei singure boli (de ex. infarctul miocardic acut), acest document urmărește să furnizeze practicianului cardiolog un nou instrument care să-l ajute în alegerea celei mai convenabile strategii antiplachetare pentru un pacient individual cu diferite manifestări clinice ale bolii ischemice coronariene.

## Fiziopatologia plachetară

Trombocitele sunt componente vitale ale hemostazei normale și participanți esențiali la apariția trombozelor patologice, prin capacitatea lor de aderare la vasele sanguine lezate și de acumulare la nivelul leziunii.<sup>3</sup> Deși aderarea și activarea plachetară ar trebui considerate un răspuns „fiziologic” la fisura sau ruptura bruscă a unei plăci aterosclerotice, contribuind eventual la repararea ei, progresia necontrolată a acestui proces printr-o serie de bucle de amplificare auto-întreținute poate duce la formarea unui tromb intraluminal, la ocluzie vasculară și ischemie tranzitorie sau infarct. Medicamentele antiplachetare disponibile la ora actuală interferă cu anumite trepte ale procesului de activare, incluzând adeziunea, eliberarea și/sau agregarea,<sup>3</sup> și au un impact important asupra riscului de tromboză arterială care nu poate fi disociat de riscul crescut de sângerare.<sup>4</sup>

În discutarea strategiilor antiplachetare, este important de menționat faptul că, în condiții fiziologice, sunt produse zilnic aproximativ  $10^{11}$  trombocite, producție care poate crește de până la zece ori în condițiile unui necesar crescut.<sup>5</sup> Trombocitele sunt fragmente de citoplasma megacariocitară și au un timp maxim de viață în circulație, la om,<sup>5</sup> de aproximativ 10 zile. Trombocitele sunt celule sangvine anucleate care reprezintă o sursă circulantă de chemokine, citokine și factori de creștere preformați și depozitați în granulele de stocare. În plus, trombocitele activate pot sintetiza prostanoizi [în special tromboxan (TX) A<sub>2</sub>] din acidul arahidonic eliberat din fosfolipidele membranare, prin activarea rapidă, coordonată, a fosfolipazei, ciclooxigenazei (COX)-1 și TX-sintetazei<sup>3</sup> (Fig. 1). Trombocitele nou formate exprimă și izoforme inductibile ale COX (COX-2) și PGE-sintetazei, acest fenomen fiind marcat amplificat în regenerarea trombocitară accelerată.<sup>6</sup> Deși se consideră că trombocitele activate nu pot sintetiza proteine de novo, ele pot transla ARNm constitutiv în proteine, inclusiv în interleukină-1 $\beta$ , în decursul mai multor ore.<sup>7</sup> Astfel, trombocitele ar putea avea funcții nei-

dentificate anterior în inflamație și injuria vasculară iar strategiile antiplachetare ar putea influența proteinele-semnal derivate din plachete, cu rol în răspunsurile inflamatorii și/sau proliferative.<sup>7,8</sup>

Modularea negativă a adeziunii și agregării plachetare se realizează prin mecanisme variate, incluzând prostaciclina derivată din endotelium (PGI<sub>2</sub>), oxidul nitric, CD39/ecto-ADP-aza și molecula plachetară de adeziune la celulele endoteliale (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) (PECAM-1).<sup>9-11</sup> Unele medicamente pot interfera cu aceste căi regulatorii, ca de exemplu inhibarea dependentă de doză a producției de PGI<sub>2</sub> de către aspirină și alți inhibitori ai COX.<sup>1,9</sup> Este probabil ca excesul aparent de mecanisme endoteliale de tromboresistență să limiteze consecințele clinice ale inhibării PGI<sub>2</sub> de către inhibitorii COX.

### Mecanismele de acțiune și eficacitate clinică a medicamentelor antiplachetare

#### A. Medicamente care induc o modificare permanentă a funcției trombocitare

Agentul antiplachetar ideal ar trebui să exploateze caracteristicile metabolice unice ale trombocitelor, menționate mai sus, printr-un mecanism de acțiune de tip „atacă și fugi”, adică printr-o inactivare permanentă a proteinelor plachetare (enzime sau receptori) care nu pot fi resintetizate în decursul unui interval de dozare de 24 de ore, printr-un fragment activ cu viață scurtă, limitând astfel amplitudinea și durata oricărui potențial efect extraplachetar. Există două medicamente antiplachetare disponibile în prezent, acidul acetilsalicilic (aspirina) și clopidogrelul care îndeplinesc aceste cerințe (Tabelul 1).

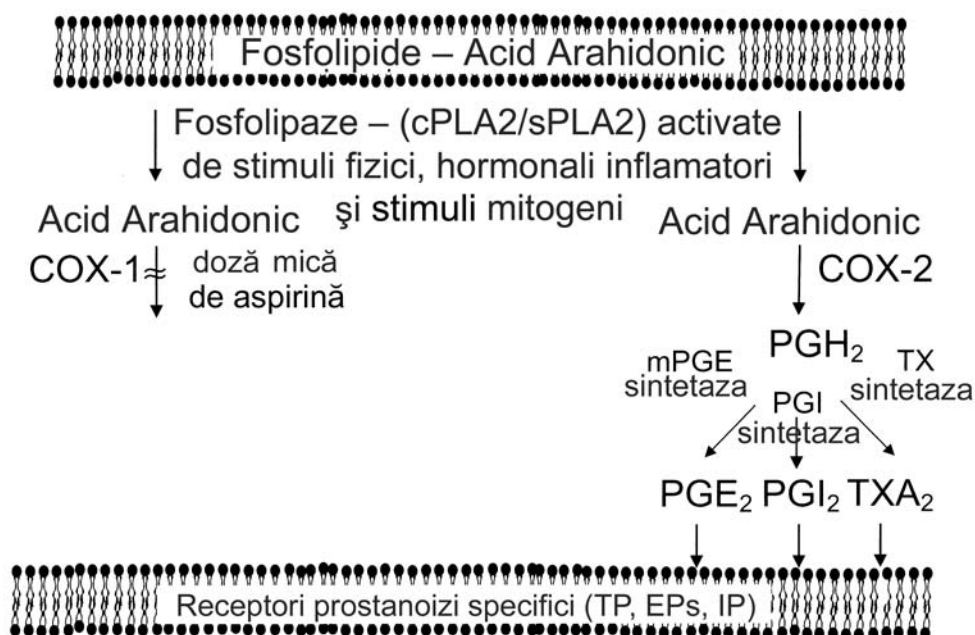
##### a) Aspirina

Aspirina induce un deficit funcțional de durată al trombocitelor, clinic detectabil prin prelungirea timpului de sângerare. Acest efect pare să fie datorat în principal, dacă nu exclusiv, de inactivarea permanentă

**Tabelul 1. Caracteristicile principale ale aspirinei, clopidogrelului și antagoniștilor GP IIb/IIIa**

Caracteristica	Aspirină	Clopidogrel	Antagoniști GP IIb/IIIa
Proteina țintă plachetară	COX-1	P2Y <sub>12</sub>	$\alpha_{II} \beta_3$
Reversibilitatea efectului	Nu	Nu	Da
Timpul de înjumătățire al medicamentului sau metabolitului activ	Min	Min	Ore
Necesitatea monitorizării	Nu	Nu	?
Necesitatea titrării dozei	Nu	Nu	Da

<sup>a</sup>Modificat de Patrono și colab.<sup>1</sup>



**Fig.1. Metabolizarea acidului arahidonic pe căile ciclo-oxigenazei (COX). Aspirina în doză mică inhibă calea COX-1. Aceasta duce la supresia sintezei trombocitare de tromboxan (TX) A2 și prostaglandină (PG) E2. Totuși, aceiași produși pot fi formați pe calea COX-2, independent de aspirină. PLA2, fosfolipaza A2; EP, receptorul PGE2; IP, receptorul prostacilinei; TP, receptorul tromboxanului.**

de către aspirină a unei enzime esențiale din metabolismul arahidonatului plachetar (Fig. 1). Această enzimă, prostaglandin (PG) H-sintetaza, este responsabilă de formarea PGH<sub>2</sub>, precursor al TXA<sub>2</sub>. În trombocitele umane, TXA<sub>2</sub> reprezintă un mecanism de amplificare a semnalului activator, prin sintetizarea și eliberarea sa ca răspuns la agoniști trombocitari variați (de ex. colagen, adenzin difosfat [ADP], factorul activator al plachetelor, trombina) și induce agregare ireversibilă.<sup>12</sup>

Aspirina acetilează selectiv grupul hidroxil al unui singur reziduu serinic din poziția 529 (Ser<sup>529</sup>) a lanțului polipeptidic al PGH-sintetazei trombocitare. Această enzimă are două activități catalitice distincte: activitate bis-oxigenazică (ciclooxigenazică [COX]), implicată în formarea PGG<sub>2</sub>, și activitate hidroperoxidazică prin care se realizează o reducere cu 2 electroni a grupului 15-hidroperoxil al PGG<sub>2</sub>, cu formarea PGH<sub>2</sub>. Prin O-acetilarea Ser<sup>529</sup> de către aspirină, activitatea ciclooxigenazică este pierdută definitiv, în timp ce activitatea hidroperoxidazică nu este afectată. A fost identificată o formă inductibilă a PGH-sintetazei care a fost numită PGH-sintetaza 2 sau COX-2.<sup>13</sup> Aspirina inhibă activitatea ciclooxigenazică a PGH-sintetazei 2, dar la concentrații mai mari decât cele necesare pentru inhibarea PGH-sintetazei 1 sau COX-1 (enzima constitutivă).<sup>14</sup> Aceasta poate explica, cel puțin parțial, dozele diferite nece-

sare pentru exercitarea acțiunii antialgice și antiinflamatorii comparativ cu cele necesare pentru exercitarea efectelor antiplachetare ale medicamentului.

O foarte mare bază de date a studiilor clinice randomizate (revizuită recent în referințe<sup>12</sup>) furnizează acum dovezi riguroase în favoarea faptului că prevenția infarctului miocardic și a accidentului vascular cerebral ischemic de către aspirină se datorează în mare măsură inactivării permanente a COX-1 plachetare. Aceste studii, care au testat eficacitatea și siguranța medicamentului administrat în doze zilnice care au variat între 30 mg și 1500 mg,<sup>1</sup> au dus la două concluzii importante. În primul rând, la concluzia că efectul antitrombotic al aspirinei este saturabil la doze cuprinse între 75 și 100 mg/zi, așa cum era de așteptat, după studiile umane despre inactivarea COX-1 plachetare.<sup>12</sup> În al doilea rând, în pofida unui timp de înjumătățire de aproximativ 20 minute în circulația umană, efectul antitrombotic al aspirinei persistă timp de 24 – 48 de ore, reflectând caracterul permanent al inactivării COX-1 plachetare și durata supresiei TXA<sub>2</sub> după administrarea orală, la om.<sup>12</sup> Alte mecanisme de acțiune sugerate ca ar contribui la efectul antitrombotic al aspirinei, cum este efectul antiinflamator al medicamentului, sunt incompatibile cu aceste proprietăți unice.

Deși căutarea dozei minime de aspirină eficiente pentru inhibarea plachetară a fost în mare parte

condusă de preocuparea de a nu inhiba concomitent și producția de PGI<sub>2</sub> vasculară,<sup>12</sup> nu se cunoaște încă cu exactitate dacă supresia dependentă de doză a acesteia din urmă atenuează efectul antitrombotic al aspirinei în sindroamele clinice de ocluzie vasculară. Selectivitatea biochimică a dozelor mici de aspirină este determinată atât de factori farmacocinetici, cum este acetilarea COX-1 plachetar în sângele portal (anterior primului pasaj hepatic), cât și de factori farmacodinamici, cum este sensibilitatea limitată a COX-2 endoteliale la medicament.<sup>14</sup> Aspirina este un agent antitrombotic eficient la doze zilnice cuprinse între limite largi. Rămâne să fie demonstrat convingător dacă inhibarea dependentă de doză de către aspirină a unui mediator al trombozei, cum este PGI<sub>2</sub>, este responsabilă pentru o eficacitate atenuată la doze zilnice mari.<sup>15</sup>

Caracteristica unică a aspirinei de inhibare a COX-1 plachetare (abilitatea sa de inactivare permanentă a enzimei printr-un fragment activ cu viață scurtă) se potrivește perfect rolului său de medicament antiplachetar, deoarece limitează strict amplitudinea și durata efectelor extraplachetare ale medicamentului, inclusiv inhibarea PGI<sub>2</sub>. Mai mult, caracterul cumulativ al acetilării COX-1 plachetare de către dozele mici și repetate de aspirină<sup>16</sup> explică eficacitatea clinică a unor doze foarte mici, de 30 – 50 mg/zi, inhibarea înaltă, predictibilă, a biosintezei de TXA<sub>2</sub> plachetar și persistența efectului medicamentului. Aceste caracteristici pot limita consecințele complicațiilor mai puțin ideale din lumea reală.

Inactivarea permanentă de către aspirină a COX-1 plachetare poate duce la prevenirea trombozelor, ca

și la un exces de sângerare. Există cel puțin două mecanisme distincte dependente de COX-1 care contribuie la creșterea riscului de hemoragie GI superioare, asociat administrării de aspirină: inhibarea funcției trombocitare mediate de TXA<sub>2</sub> și afectarea citoprotecției mediate de PGE<sub>2</sub> în mucoasa gastrointestinală (GI).<sup>1</sup> În timp ce primul efect este independent de doză, cel puțin pentru doze zilnice mai mari de 30 mg, al doilea este clar dependent de doză. Inhibarea funcției plachetare este responsabilă de dublarea riscului de hemoragii GI superioare, la doze zilnice de aspirină de 75 – 100 mg, cu un risc relativ similar celui asociat utilizării altor agenți antiplachetari care nu acționează asupra COX și deci nu afectează citoprotecția mediata de PGE<sub>2</sub>.<sup>17</sup> Inhibarea citoprotecției dependente de COX-1 amplifică riscul de sângerare/perforare prin producerea de leziuni mucoase noi sau agravarea celor preexistente și se asociază cu un risc relativ de 4 – 6 la dozele mari, analgezice sau antiinflamatoare, ale aspirinei. Evaluarea efectului net al aspirinei necesită estimarea riscului absolut al pacientului luat individual pentru complicații trombotice sau hemoragice (Tabelul 2). La pacienții cu risc foarte mic de ocluzie vasculară (mai mic de 1% pe an), beneficiul absolut foarte mic este depășit de expunerea unui număr foarte mare de subiecți sănătoși la apariția unor complicații hemoragice severe (vezi mai jos). Pe măsura creșterii riscului de evenimente vasculare majore, crește și beneficiul absolut al profilaxiei antiplachetare cu aspirină și, peste un anumit prag, beneficiul depășește clar riscul de sângerare (Fig.2).<sup>1</sup>

**Tabelul 2. Raportul beneficiu/risc al profilaxiei antiplachetare cu aspirină în diverse situații clinice**

Situația clinică	Beneficiu <sup>a</sup> (numărul de pacienți la care este evitat un eveniment vascular major per 1000/an)	Risc <sup>b</sup> (numărul de pacienți la care este cauzat un eveniment hemoragic GI major per 1000/an)	
Bărbați cu risc cardiovascular mic până la mare	1-2	1-2	Beneficiile și riscurile sunt similare
Hipertensiune esențială	1-2	1-2	
Angină cronică stabilă	10	1-2	Beneficiile depășesc cu mult riscurile
Antecedente de infarct miocardic	20	1-2	
Angină instabilă	50	1-2	

<sup>a</sup>Beneficiile sunt calculate din datele studiilor randomizate consemnate în referințe<sup>1,2</sup>

<sup>b</sup>Riscul de hemoragie GI majoră este estimat în funcție de o rată de 1 eveniment per 1000 per an în populația generală care nu utilizează aspirina și un risc relativ de 2,0 – 3,0 asociat profilaxiei cu aspirină. Această estimare admite comparabilitatea altor factori de risc pentru hemoragia GI, cum sunt vârsta și utilizarea concomitentă de AINS și poate subestima riscul absolut într-o populație vârstnică expusă „prevenției primare”. Excesul absolut de complicații hemoragice majore în studiile de prevenție „primară” consemnate în referințe<sup>1</sup> a variat între 0,3 și 1,7 per 1000 de ani-pacient. Modificat de Patrono și colab., Chest 2001 (ref.<sup>1</sup>).

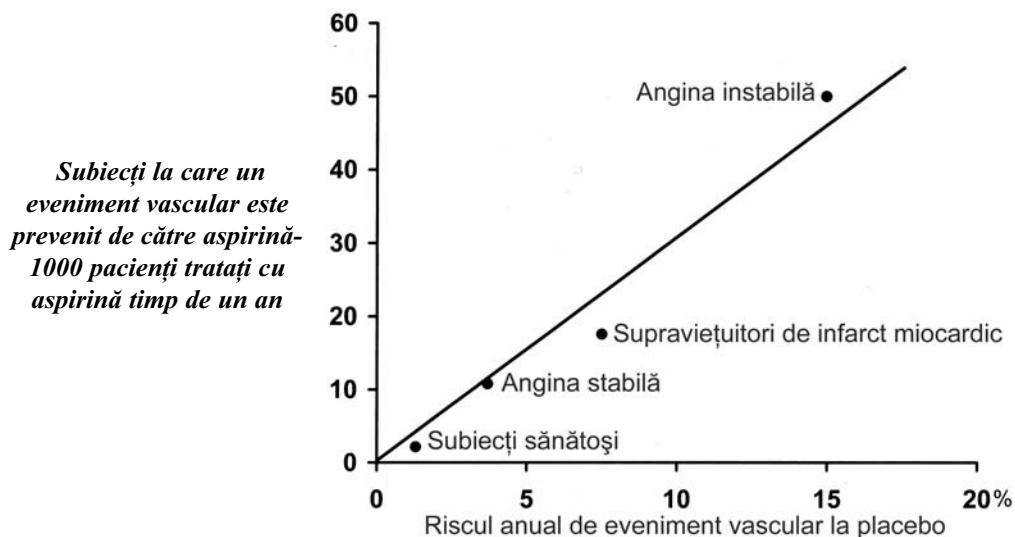


Fig. 2. Riscul absolut de complicații vasculare este un determinant major al beneficiului absolut al profilaxiei antiplachetare. Graficul utilizează datele obținute din studii clinice controlate placebo ale aspirinei în diferite situații clinice. Pentru fiecare categorie de pacienți, abscisa denotă riscul absolut de apariție a unui eveniment vascular major, înregistrat în brațul placebo al studiului (studiilor). Beneficiul absolut al tratamentului antiplachetar este notat pe ordonată ca numărul de pacienți la care este prevenit un eveniment vascular important (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, deces de cauză vasculară) prin tratarea cu aspirină a 1000 de subiecți timp de 1 an. Reprodus din referința1, cu permisiunea American College of Chest Physicians.

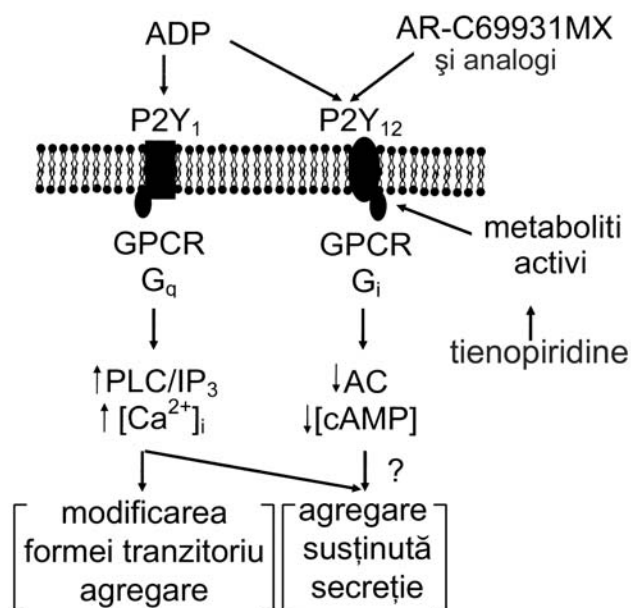


Fig. 3. Cele două tipuri de activare plachetară indusă la nivel de receptor ADP. Tienopiridinele, ticlopidina și clopidogrelul, inhibă agregarea plachetară indusă de ADP, prin metaboliti activi care inactivează ireversibil receptorul P2Y12. Alți agenți antiplachetari, cum este AR-C69931MX, intră în competiție cu ADP, prin legare reversibilă la același receptor. GPCR, receptor cuplat cu proteina G; PLC, fosfolipaza C; AC, adenilat ciclaza.

### b) Ticlopidina și clopidogrelul

Ticlopidina și clopidogrelul sunt tienopiridine asemănătoare structural, cu proprietăți inhibitoare plachetare. Ambele medicamente inhibă selectiv agregarea plachetară indusă de ADP, fără efecte directe asupra metabolismului acidului arahidonic.<sup>4</sup>

Ticlopidina și clopidogrelul pot inhiba și agregarea plachetară indusă de colagen și trombină, dar aceste efecte inhibitoare sunt anulate de creșterea concentrației agonistului și, de aceea, reflectă probabil blocarea amplificării ADP-mediate a răspunsului la alți agonști.

Nici ticlopidina, nici clopidogrelul nu afectează agregarea plachetară indusă de ADP când sunt adăugate in vitro până la 500 μM, ceea ce sugerează că transformarea lor hepatică in vivo într-un metabolit sau metaboliți activi este necesară pentru exercitarea efectelor antiplachetare. A fost descris un metabolit activ, cu durată scurtă de viață, a clopidogrelului.<sup>18</sup> Dovezi recente sugerează faptul că clopidogrelul și, probabil, ticlopidina induc alterări ireversibile ale receptorului ADP plachetar P2Y<sub>12</sub> care mediază inhibiția activității adenil-ciclazei stimulate de către ADP<sup>19</sup> (Fig.3). Inhibarea funcției plachetare de către clopidogrel este asociată cu reducerea selectivă a situsurilor de legare ale ADP, fără modificarea afinității de legare. Modificarea permanentă a receptorului ADP de către tienopiridine este concordantă cu inhibarea cumulativă, dependentă de timp, a agregării plachetare induse de ADP la doze zilnice repetate și cu recuperarea lentă a funcției trombocitare la întreruperea administrării medicamentului.<sup>4</sup>

La voluntari sănătoși, după administrarea unor doze orale unice de clopidogrel, agregarea plachetară a fost inhibată dependent de doză, cu un aparent platou (inhibiție 40%) la 400 mg.

Inhibarea agregării plachetare a fost detectabilă la 2 ore după administrarea dozei orale de 400 mg și a rămas relativ stabilă până la 48 de ore.<sup>4</sup> După administrarea repetată a unor doze de 50 – 100 mg la voluntari sănătoși, agregarea plachetară indusă de ADP a fost inhibată din a doua zi de tratament (inhibiție 25 – 30%) și a atins o stare de echilibru (inhibiție 50 – 60%) după 4 – 7 zile. Această inhibiție maximală este comparabilă cu cea obținută cu ticlopidină (500 mg/zi). Totuși, ticlopidina a avut, comparativ cu clopidogrelul, un debut mai lent al efectului antiplachetar.

Cea mai bună interpretare existentă a acestor rezultate este aceea că metabolitul activ al clopidogrelului are un pattern farmacodinamic aproximativ similar cu cel al aspirinei, cauzând inhibare trombocitară cumulativă la administrarea repetată zilnică a unor doze mici.<sup>1</sup> Ca și pentru aspirină, funcția trombocitară a revenit la normal la 7 zile după administrarea ultimei doze. Atât natura cumulativă a efectelor inhibitorii, cât și recuperarea lentă a funcției trombocitare sunt în concordanță cu fragmentele active ale aspirinei (acid acetilsalicilic) și clopidogrelului (metabolitul activ) care produc un defect permanent al unei proteine trombocitare ce nu poate fi reparat în intervalul de dozare de 24 de ore și poate fi înlăturat numai prin turnover-ul plachetar.<sup>1</sup> Aceasta justifică și regimul de administrare în doză unică zilnică a ambelor medicamente, în pofida timpului lor de înjumătățire

scurt în circulație. Timpii de sângerare măsurați în același studiu cu doze multiple de clopidogrel a demonstrat o prelungire comparabilă a acestora (de 1,5 – 2 ori controlul) la 50 – 100 mg/zi sau ticlopidină la 500 mg/zi.<sup>4</sup>

Clopidogrel a avut o dezvoltare clinică neobișnuită, cu un număr limitat de studii de fază II și un singur trial mare de fază III (CAPRIE) care au testat eficacitatea și siguranța administrării în doză de 75 mg/zi comparativ cu aspirina în doză de 325 mg/zi.<sup>20</sup> Clopidogrelul a fost puțin mai eficient decât aspirina și au existat unele sugestii dintr-un test de heterogenitate marginal semnificativ în sensul că eficiența clopidogrelului ar fi în special în prevenirea evenimentelor vasculare la pacienții cu boală arterială periferică simptomatică. Această concluzie interesantă și neașteptată sugerează faptul că importanța fiziopatologică a TXA<sub>2</sub> și ADP variază în diferite situații clinice. În studiul CAPRIE, frecvența rash-ului sever a fost mai mare pentru clopidogrel decât pentru aspirină (exces absolut de aproximativ 1 – 2 la 1000), ca și frecvența diareei, similar cu efectele adverse caracteristice ale ticlopidinei. Nu s-a observat, însă, în tratamentul cu clopidogrel, un exces de cazuri de neutropenie, dar frecvența acestei complicații grave a fost foarte scăzută (0,05%) în acest studiu.<sup>20</sup> Studiul CURE<sup>21</sup> a demonstrat eficacitatea și siguranța adăugării clopidogrelului (doză de încărcare de 300 mg, urmată de o doză zilnică de 75 mg) la aspirină, în tratamentul pe termen lung al pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Mai mult, combinația aspirină – clopidogrel a devenit tratamentul standard timp de 1 lună după implantarea unui stent coronarian.<sup>22</sup> Studiul CREDO<sup>23</sup> recent raportat a demonstrat că, după intervențiile coronariene percutane, tratamentul pe termen lung (1 an) cu clopidogrel reduce semnificativ riscul evenimentelor ischemice.

### ***B. Medicamente care induc o inhibare reversibilă a funcției plachetare***

Există cel puțin patru proteine trombocitare distincte care reprezintă țintele unor inhibitori reversibili cu efecte antiplachetare variabile: COX-1, glicoproteina (GP) IIb/IIIa, receptorul PGH<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> (TP) și receptorul ADP P2Y<sub>12</sub>.<sup>4</sup> Nu s-a evaluat adecvat, în trialuri randomizate, dacă inhibarea incompletă, reversibilă a COX-1 trombocitare de către medicamentele tradiționale antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este asociată cu beneficii clinice. Două studii observaționale bazate pe populație nu au demonstrat o asociere între prescrierea de AINS, al-

tele decât aspirina, și reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare.<sup>24,25</sup> Inhibarea incompletă și reversibilă a GP IIB/IIIa plachetare de către blocantele orale nu se asociază cu beneficii clinice detectabile, în ciuda unei creșteri dependente de doză a complicațiilor hemoragice.<sup>1</sup> Acest aparent paradox poate fi explicat prin faptul că blocarea înaltă, persistentă a acestor proteine plachetare poate fi necesară pentru prevenirea trombozei apărute ca răspuns la fisurarea bruscă a unei plăci aterosclerotice în opoziție cu inhibarea tranzitorie a aceleiași ținte potențial cauzatoare de sângerare dintr-o leziune preexistentă GI.<sup>8</sup> Utilizarea cu succes a blocării înalte a GP IIB/IIIa, prin antagoniștii cu administrare intravenoasă ai acestui receptor, disponibili în comerț (abciximab, tirofiban, eptifibatide)<sup>1</sup> este în concordanță cu mecanismele de acțiune și nu va fi discutată aici.

### **a) Inhibitorii reversibili ai COX-1**

Există numeroase AINS neselective care inhibă funcția plachetară dependentă de TXA<sub>2</sub>, prin inhibarea competitivă, reversibilă a COX-1. Când sunt utilizate în dozele convenționale antiinflamatorii, aceste medicamente inhibă în general activitatea COX-1 plachetare numai cu 70 – 90%. Această inhibiție poate fi insuficientă pentru blocarea adecvată a agregării plachetare in vivo, datorită capacității substanțiale de biosinteză a TXA<sub>2</sub> în trombocitele umane.<sup>1</sup> Singurii inhibitori reversibili ai COX-1 a căror eficacitate antitrombotică a fost studiată, în trialuri clinice randomizate relativ mici, sunt sulfpirazona, flurbiprofen, indobufen și triflusal.<sup>1</sup> Nici unul din acești inhibitori selectivi ai COX-1 nu este aprobat ca medicament antiplachetar în Statele Unite, chiar dacă sunt disponibili în câteva țări europene. Studiile clinice randomizate care au comparat indobufen cu aspirină și triflusal cu aspirină nu au avut puterea statistică adecvată pentru a evalua diferențele biologice plauzibile în eficacitate și nici nu au avut un design adecvat pentru stabilirea echivalenței terapeutice.<sup>1,2</sup>

Administrarea concomitentă a ibuprofenului, dar nu a rofecoxibului, inhibitor selectiv al COX-2,<sup>26</sup> a acetaminofenului sau diclofenacului antagonizează inhibarea trombocitară ireversibilă indusă de dozele mici de aspirină.<sup>27</sup>

### **b) Blocantele orale ale GP IIB/IIIa**

Succesul blocării înalte, pe termen scurt, a GP IIB/IIIa plachetare cu agenți administrabili intravenos a dus la dezvoltarea unei game largi de antagoniști

orali ai GP IIB/IIIa, în speranța extinderii acestui beneficiu la tratamentul pe termen lung al pacienților cu sindroame coronariene acute.

Până în prezent, au fost terminate 5 studii clinice ample (EXCITE, OPUS, SYMPHONY 1 și 2, BRAVO) și a fost publicată o meta-analiză a patru dintre ele.<sup>28</sup> Concluzia concordantă a acestor studii ample, care au inclus peste 40.000 de pacienți, este aceea că antagoniștii orali ai GP IIB/IIIa (xemiflofiban, orbofiban, sibrafiban și lotrafiban) nu sunt mai eficienți decât aspirina sau, atunci când sunt asociați aspirinei, nu sunt superiori placebo și pot crește mortalitatea.<sup>1,28</sup> Au fost emise mai multe ipoteze care să explice aceste rezultate. Una dintre ipoteze arată că biodisponibilitatea orală mică a acestor compuși și ținta de aproximativ 50% inhibare a agregării plachetare au dus la o activitate antiplachetară slabă la mulți dintre acești pacienți. Aceasta ar putea explica lipsa răspunsului clinic, dar nu și creșterea mortalității. Într-adevăr, per total, s-a înregistrat o creștere a sângerărilor și o reducere a necesității revascularizărilor urgente, sugerând un anumit grad de eficacitate clinică.<sup>28</sup>

O explicație alternativă este aceea că antagoniștii GP IIB/IIIa pot activa trombocitele, cel puțin la unele persoane.<sup>29,30</sup> GP IIB/IIIa nu este un receptor pasiv, ci, ca toate integrinele, răspunde la atașarea ligandului prin activarea celulei. Astfel, legarea fibrinogenului determină semnale care activează trombocitele și care sunt esențiale pentru agregarea plachetară. Mai multe studii au sugerat faptul că liganzii destinați legării de receptor și prevenirii agregării trombocitare pot declanșa unele dintre aceste semnale activatoare.<sup>29,30</sup> Mai mult, este posibil ca activitatea parțial agonistă să nu fie limitată la medicamentele cu administrare orală; s-a raportat că abciximab activează trombocitele și promovează activitatea procoagulantă prin promovarea eliminării CD40L.

### **c) Antagoniștii TP**

Receptorul TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> (TP) este un receptor cuplat cu proteina G la care, stimularea prin ligand, duce la activarea fosfolipazei C, cu creșterea consecutivă a inozitol 1, 4, 5-trifosfatului, diacilglicerolului și a concentrației de Ca<sup>2+</sup> intracelular.<sup>4</sup>

Au fost elaborați antagoniști TP potenți (K<sub>d</sub> în limite nanomolare joase) și cu durată lungă de acțiune (timp de înjumătățire de peste 20 ore), cum sunt GR 32191, BMS-180291 (ifetroban) și BM 13.177 (sulotroban). În ciuda activității antitrombotice, demonstrate la variate specii de animale, și a activității „cardioprotectoare”, demonstrate la câini și dihori,

acești compuși au determinat rezultate dezamăgitoare în studiile clinice de fază II/III.<sup>4</sup> Înainte de a trage concluzii definitive despre eșecul aparent al acestora, trebuie menționat totuși faptul că aceste studii au anumite limite, cum sunt: (1) ipotezele nerealiste asupra reducerii riscului (de ex., o reducere de 50% a ratei eșecului clinic tardiv după succesul angioplastiei coronariene) (2) end-point-uri heterogene totalizate, ca de exemplu „restenoza clinic semnificativă”, pentru care nu au fost obținute dovezi ale dependenței de TXA<sub>2</sub> în cursul studiilor anterioare cu aspirină; și (3) efectul antiischemic testat la pacienți cu sindroame coronariene instabile tratați cu terapie standard, incluzând aspirină și heparină.<sup>4</sup>

Dezvoltarea clinică a GR 32191 și a sulotrobanului a fost întreruptă datorită acestor rezultate dezamăgitoare, deși în mare parte predictibile. Ar fi totuși interesant de urmărit cel puțin unul dintre acești compuși în studii clinice de fază III, cu end-point-uri adecvate și mărimi realiste ale eșantioanelor. Avantajele potențiale ale antagoniștilor TP potenți, comparativ cu dozele mici de aspirină, sunt asociate cu descoperirea recentă a agoniștilor insensibili la aspirină a receptorilor plachetari, cum sunt TXA<sub>2</sub> rezultat pe calea COX-2<sup>31</sup> și F<sub>2</sub>-isoprostanul, 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, care este un produs al peroxidării catalizate de radicali liberi a acidului arahidonic.<sup>32</sup> Acesta din urmă poate acționa sinergic cu alți agoniști plachetari în concentrații sub prag, determinând un răspuns agregant complet, amplificând astfel agregarea trombocitară în acele situații clinice asociate cu peroxidare lipidică crescută.<sup>33</sup> Antagonistul TP, S-18886, a terminat recent dezvoltarea clinică de fază II, cu rezultate promițătoare.

#### **d) Alți antagoniști P2Y<sub>12</sub>**

În prezent se dezvoltă o nouă clasă de antagoniști direcți ai P2Y<sub>12</sub> (de ex. AR-C69931MX) care pare să blocheze acest receptor ADP mai eficient decât clopidogrelul.<sup>34</sup>

### **Pacienții care pot beneficia de terapia antiplachetară**

În cea mai recentă meta-analiză a colaborării ATT,<sup>2</sup> introducerea pacienților cu risc crescut într-un program de terapie antiplachetară pe termen lung a redus obiectivul combinat al infarctului miocardic non-fatal, accidentului vascular cerebral non-fatal și decesului de cauză vasculară („evenimente vasculare severe”) cu aproximativ 25%. Infarctul miocardic non-fatal a fost redus cu o treime, accidentul vascular

cerebral non-fatal cu o pătrime și mortalitatea de cauză vasculară cu o șesime. Reducerea absolută a riscului de a avea un eveniment vascular sever a fost de 36 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la pacienții cu infarct miocardic anterior; de 38 la 1000 de pacienți tratați timp de 1 lună, la pacienții cu infarct miocardic acut; 36 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la cei cu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) anterior; 9 la 1000 de pacienți tratați timp de 1 lună la cei cu accident vascular cerebral ischemic acut; și de 22 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la alți pacienți cu risc înalt, incluzându-i pe cei cu angină stabilă, boală arterială periferică și fibrilație atrială.<sup>2</sup> La fiecare din aceste categorii cu risc crescut, beneficiul absolut a depășit considerabil riscul absolut de complicații hemoragice majore.<sup>2</sup>

Două treimi din aceste informații provin din studiile cu aspirină, tienopiridinele reprezentând un procent important din cealaltă treime. Eficacitatea terapiei antiplachetare în fiecare dintre aceste situații cu risc înalt (de ex. infarct miocardic acut, accident vascular cerebral ischemic acut, angină instabilă, angină stabilă, fibrilație atrială, accident vascular cerebral sau AIT anterior) este demonstrată de studii individuale placebo-controlate, cu diferențe semnificative statistic în end-point-urile primare și/sau meta-analize ale unor studii relativ mici și neconcludente (ex. boala arterială periferică).

Atât ticlopidina, cât și clopidogrelul au fost testate, comparativ cu aspirina, la pacienți cu infarct miocardic recent și ambele studii au demonstrat rate nesemnificativ mai mici ale evenimentelor vasculare majore în brațele tratate cu aspirină, inclusiv un număr mai mic de decese de cauză vasculară.<sup>20,35</sup>

La pacienții cu angină cronică stabilă, aspirina (în doză de 75 mg/zi) a redus semnificativ end-point-ul primar (infarct miocardic sau moarte subită) cu 34%, după o perioadă medie de urmărire de 50 de luni, fără a exista dovezi ale diminuării beneficiului după această perioadă lungă de urmărire.<sup>36</sup> Atât aspirina, cât și ticlopidina au redus cu aproximativ 50% rata infarctului miocardic și a decesului în studii controlate ale pacienților cu angină instabilă, iar beneficiul aspirinei a fost demonstrat pentru un interval mare al dozelor zilnice, de la 75 la 1300 mg în patru studii diferite placebo-controlate.<sup>1,2</sup> Blocarea COX-1 trombocitare cu aspirină și a receptorului ADP plachetar P2Y<sub>12</sub> cu clopidogrel a avut efecte aditive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, reducând rata primului obiectiv primar (obiectiv compus al decesului de

cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral) cu 20%, comparativ cu aspirina singură, fără dovada diminuării efectului benefic după după 12 luni de urmărire.<sup>21</sup> Așa cum era de așteptat cu o terapie antiplachetară mai agresivă, au existat semnificativ mai mulți pacienți cu complicații hemoragice majore în grupul cu aspirină plus clopidogrel, comparativ cu grupul care a primit doar aspirină (3,7% versus 2,7%;  $p = 0,001$ ). Eficacitatea și siguranța acestei terapii antiplachetare combinate este testată în prezent la pacienții cu infarct miocardic acut, situație clinică în care aspirina singură (162,5 mg, începută în primele 24 ore de la debutul simptomelor) a redus end-point-ul primar – decesul de cauză vasculară – cu 23% și evenimentele vasculare non-fatale cu 50%.<sup>37</sup> În prezent, sunt în desfășurare cel puțin șase studii cu clopidogrel și aspirină la aproximativ 75.000 de pacienți cu risc înalt (Tabelul 3).

### Balanța beneficiu – risc în terapia antiplachetară

Beneficiul absolut al tratamentului cu aspirină depășește în mod substanțial riscul absolut de complicații hemoragice majore (în special gastrointestinale), într-o varietate de situații clinice caracterizate printr-un risc moderat – înalt de evenimente vasculare ocluzive (Tabelul 2). Totuși, la pacienții cu risc scăzut, raportul beneficiu/risc al acestei strategii este neclar. Astfel, un beneficiu absolut foarte mic poate fi compensat prin expunerea unui număr foarte mare de subiecți sănătoși la riscul de complicații hemoragice. Riscul de hemoragie gastrointestinală superioară (HGIS) asociat dozelor medii – mari de aspirină poate fi redus la un risc relativ de 2.0 comparativ cu cei la care nu se administrează aspirina, utilizând doza minimă eficientă a acestui medicament (75 – 160 mg/zi). Totuși, acest risc nu poate fi redus suplimentar prin alte strategii (preparate cu eliberare enterală sau tamponate) deoarece este în principal legat de efectul antiplachetar al aspirinei, efect care este în mare măsură independent de doză la doze zilnice mai mari de 30 mg.<sup>12</sup> Studiile recente au încercat să evalueze care sunt categoriile de pacienți la care, administrarea aspirinei în doză mică, ca pre-

venție primară a bolii coronariene, poate aduce beneficii particulare sau prejudicii.<sup>39-41</sup> Pe baza analizei subgrupurilor Trialului de prevenție a trombozei (Thrombosis Prevention Trial), s-a afirmat că dozele mici de aspirină aduc un beneficiu în special la cei cu tensiune arterială sistolică mai mică, deși nici la aceștia nu este clar dacă beneficiul depășește riscul potențial.<sup>39</sup> Un studiu recent întrerupt al aspirinei în doză mică în practica generală a eșuat în a demonstra clar un profil favorabil beneficiu/risc a acestei strategii de prevenție la bărbați și femei, cu vârste mai mari sau egale cu 50 de ani, cu unul sau mai mulți factori de risc cardiovasculari majori.<sup>40</sup>

O meta-analiză a patru studii de prevenție primară a sugerat faptul că tratamentul cu aspirină este sigur și merită să fie făcut la un risc de evenimente coronariene mai mare sau egal cu 1,5% pe an.<sup>42</sup> Totuși, așa cum este reprezentat în Figura 4, lipsesc date obținute din studii clinice în această zonă extrem de importantă de risc cardiovascular care este intermediară între riscul observat în brațul placebo al Trialului de prevenție a trombozei (Thrombosis Prevention Trial)<sup>39</sup> și cel din Trialul suedez al pacienților cu angină cronică stabilă (SAPAT)<sup>36</sup>, adică în intervalul 1 – 3% pe an. Relația exactă dintre riscul cardiovascular (rata evenimentelor vasculare majore observată în brațul placebo) și beneficiul absolut al profilaxiei cu aspirină în cele șase studii de prevenție „primară” reprezentate în figură poate fi influențată de caracterul compus al obiectivului primar folosit în aceste analize, adică infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și decesul de cauză vasculară. Trebuie subliniat faptul că aspirina are un efect substanțial asupra fiecăruia dintre aceste componente ale obiectivului compus în situații clinice cu „risc înalt” (inclusiv angina cronică stabilă)<sup>1,2</sup> dar impactul măsurabil al profilaxiei antiplachetare pe termen lung la pacienții cu „risc scăzut” este în mare parte limitat la infarctul miocardic non-fatal.<sup>1</sup>

Altă concluzie importantă la care s-a ajuns prin analiza studiilor de prevenție „primară” este aceea că rata reală a evenimentelor vasculare majore, obținută în studiile care au inclus indivizi considerați a avea risc cardiovascular „înalt”, a fost mai mică decât era de așteptat și aproximativ comparabilă cu cea obținută în studiile anterioare ale medicilor americani

**Tabelul 3. Studii planificate/în desfășurare cu clopidogrel plus aspirină**

Studiu	Situație clinică	Număr de pacienți
CHARISMA	Aterotromboză cu risc înalt	15.000
CCS-2/COMMIT	Infarct miocardic acut	40.000
CLARITY/TIMI28	Infarct miocardic acut+tromboliză	2.200
CASPAR	Bypass pentru boală arterială periferică	1.460
CAMPER	Angioplastie pentru boală arterială periferică	2.000
ACTIVE	Fibrilație atrială	14.000

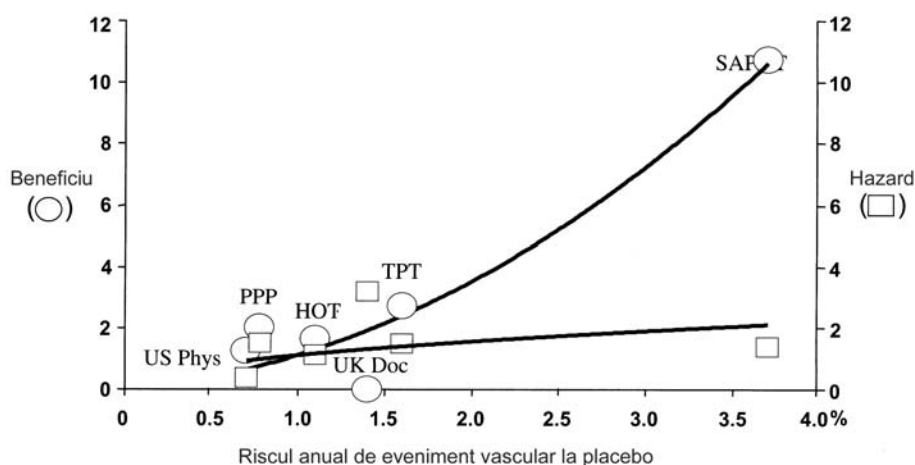


Fig.4 Beneficiul absolut și riscul administrării aspirinei în prevenția primară. Datele provin din studii placebo controlate cu aspirină, în diferite situații clinice caracterizate prin risc cardiovascular variabil, notat pe abscisă. Beneficiul (O) este reprezentat pe axa ordonată stângă, prin numărul de subiecți la care a fost prevenit un eveniment vascular important (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal și deces de cauză vasculară) prin tratarea a 1000 de subiecți cu doze mici de aspirină timp de 1 an. Riscul hemoragic (□) este reprezentat pe axa ordonată dreaptă, prin numărul de pacienți la care a apărut o complicație hemoragică majoră, prin tratarea a 1000 de subiecți cu aspirină în doză mică timp de 1 an. Pentru fiecare din aceste 6 studii, o pereche de simboluri reprezintă beneficiul (O) și riscul hemoragic (□) asociate profilaxiei pe termen lung cu aspirină. US Phys, US Physicians' Health Study; PPP, Primary Prevention Project; HOF, Hypertension Optimal Treatment; UK Doc, British Doctors Trial; TPT, Thrombosis Prevention Trial; SAPAT, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial.

și britanici (Fig. 4).

După toate probabilitățile, tratamentul agresiv al factorilor de risc modificabili, în contextul celor mai recente studii randomizate (de ex. PPP)<sup>40</sup> reduce substanțial rata biosintezei de TXA<sub>2</sub> asociată anomaliiilor metabolice complexe și fumatului<sup>43-45</sup> și, în consecință, rata complicațiilor trombotice sensibile la aspirină, de aici necesitatea profilaxiei pe termen lung cu aspirină.

## Recomandări în privința agenților antiplachetari individuali

### a) Aspirina

Aspirina în doză unică zilnică este recomandată în toate situațiile clinice în care profilaxia antiplachetară are un profil favorabil beneficiu/risc. Având în vedere toxicitatea GI dependentă de doză și potențialul său impact asupra complianței, medicii sunt încurajați să administreze doza minimă de aspirină care s-a dovedit eficientă pentru fiecare situație clinică.<sup>1</sup> Dovezile existente recomandă dozele zilnice de aspirină de 75 – 100 mg/zi în prevenția pe termen lung a evenimentelor vasculare severe, la pacienții cu risc înalt (3% pe an). În situațiile clinice în care este necesară obținerea imediată a efectului antitrombotic (cum sunt sindroamele coronariene acute sau accidentul vascular cerebral acut ischemic) trebuie administrată o doză de încărcare de 160 – 300 mg în momentul diagnosticului, pentru a asigura

inhibarea rapidă și completă a agregării plachetare dependente de TXA<sub>2</sub>.<sup>2</sup> Nu este recomandat nici un test de funcție trombocitară pentru a evalua efectul antiplachetar al aspirinei la fiecare pacient individual.

Nu este recomandată administrarea de rutină a inhibitorilor de pompă de protoni sau a agenților citoprotectori la pacienții care iau doze zilnice de aspirină cuprinse între 75 și 100 mg/zi, datorită lipsei studiilor randomizate care să demonstreze eficacitatea strategiilor de protecție GI în această situație.

AINS, altele decât aspirina, nu au fost investigate corespunzător din punctul de vedere al potențialului lor efect cardiovascular. Din acest motiv, medicii care prescriu AINS pacienților artrozici cu complicații vasculare în antecedente nu trebuie să întrerupă tratamentul cu doze mici de aspirină, chiar dacă administrarea concomitentă a acestora poate crește riscul de hemoragie digestivă superioară.<sup>1</sup> La pacienții tratați cu doze mici de aspirină, care necesită și tratament cu AINS, inhibitorii selectivi ai COX-2 (coxibii) pot avea un avantaj în privința siguranței GI, comparativ cu AINS convenționale.<sup>26</sup>

Heterogenitatea importantă a indicațiilor cardiovasculare aprobate ale aspirinei în diferite țări europene necesită un regulament unificator.

### b) Ticlopidina

Rolul ticlopidinei în arsenalul terapeutic actual este neclar. Deoarece ticlopidina este disponibilă în prezent ca medicament generic în multe țări, avantajul

costului său mai mic, comparativ cu clopidogrelul, este accentuat într-o amplă strategie bazată pe cost. Deși nu există comparații suficient de mari între cele două tienopiridine,<sup>22</sup> comparațiile indirecte sunt înalt sugestive pentru o incidență mai redusă a toxicității medulare severe pentru clopidogrel, decât pentru ticlopidină.<sup>1</sup> Mai mult, spre deosebire de clopidogrel, ticlopidina nu are indicație aprobată la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST sau la cei cu infarct miocardic recent.

### c) Clopidogrel

Deși este posibil ca clopidogrel să fie puțin mai eficient decât aspirina, din punct de vedere statistic amploarea oricărui beneficiu suplimentar este nesigură<sup>2</sup> iar autoritățile nu au recunoscut superioritatea sa comparativ cu aspirina. Clopidogrel, în doză de 75 mg/zi, reprezintă o bună alternativă pentru pacienții cu „risc înalt“, cu boală coronariană, cerebrovasculară sau arterială periferică și care au o contraindicație pentru aspirina în doză mică.

Publicarea recentă a studiului CURE<sup>21</sup>, a dus la aprobarea de către FDA a unei noi indicații de administrare a clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segmente ST. În această situație, trebuie administrată o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză de întreținere de 75 mg/zi. Revizuirea ghidurilor existente necesită o convenție de consens a experților, cu privire la momentul intervenției coronariene percutane, a duratei tratamentului cu clopidogrel și a asocierii cu antagoniști de GP Iib/IIIa.<sup>46,47</sup>

### d) Dipyridamol

Într-o recentă analiză a 25 de trialuri care au inclus aproximativ 10.000 de pacienți cu risc înalt,<sup>2</sup> nu s-a demonstrat clar că adăugarea dipyridamolului la aspirină ar realiza o reducere suplimentară a evenimentelor vasculare severe, deși unul dintre studii a sugerat că s-ar putea obține o reducere suplimentară a accidentelor vasculare cerebrale.<sup>48</sup> Explicația acestui posibil efect asupra accidentelor vasculare cerebrale, observat în studiul ESPS-2, este aceea că noile preparate de dipyridamol cu biodisponibilitate orală crescută, ca și doza zilnică utilizată de două ori mai mare (440 mg, comparativ cu 225 mg în studiile anterioare) au determinat un efect antiplachetar detectabil clinic al medicamentelor. Este posibil ca și aceste rezultate să fie în mare parte sau în totalitate întâmplătoare sau să fie datorate unui efect vaso-

dilatator al dipyridamolului responsabil de scăderea tensiunii arteriale. Deși asocierea dozelor mici de aspirină sau dipyridamol cu eliberare prelungită (200 mg de două ori pe zi) este considerată o opțiune acceptabilă ca terapie inițială a pacienților cu evenimente cerebrale ischemice non-cardioembolice,<sup>49</sup> nu există dovezi care să recomande această combinație la pacienții cu boală ischemică coronariană.

### e) Abciximab, eptifibatide și tirofiban

Au fost revizuite farmacocinetica și farmacodinamica antagoniștilor de GP Iib/IIIa comercial disponibili, împreună cu o apreciere detaliată a datelor din studiile randomizate care au dus la aprobarea acestor medicamente<sup>1</sup> (disponibile online la [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org)). Deși, în prezent, abciximabul nu are altă utilizare cu excepția laboratoarelor de cateterism, rezultatele dezamăgitoare ale studiului GUSTO IV ACS<sup>50</sup> contribuie, de asemenea, la reevaluarea rolului eptifibatidului și tirofibanului la pacienții tratați conservator.<sup>46</sup> O meta-analiză recentă a tuturor studiilor randomizate majore cu antagoniști de GP Iib/IIIa, la 31.402 pacienți cu sindroame coronariene acute care nu au fost programați de rutină pentru revascularizare coronariană precoce, sugerează o reducere cu 9% a ratei de deces sau infarct miocardic la 30 de zile.<sup>51</sup> Totuși, amploarea reală a beneficiului suplimentar adus de blocarea înaltă pe termen scurt a GP Iib/IIIa, combinată cu terapia antitrombotică standard, este, într-o oarecare măsură, necunoscută, deoarece reducerea suplimentară a evenimentelor vasculare severe a variat de la 2% la 16%, cu un interval de încredere 95%. Mai mult, diferența absolută de 1% de deces și infarct miocardic a fost echilibrată de un exces absolut de 1% în complicații hemoragice majore asociate antagoniștilor GPIIb/IIIa, comparativ cu controlul.<sup>51</sup> Investigatorii studiului PARAGON-B<sup>52</sup> au raportat recent că lamifibanul, în doze progresiv crescânde, nu a avut efecte semnificative asupra obiectivelor clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, dar a produs un exces de sângerare, accentuând astfel nesiguranța menționată mai sus.

Din aceste motive, suntem de părere că profilul risc/beneficiu al antagoniștilor de GP Iib/IIIa disponibili în prezent este incert la pacienții cu sindroame coronariene acute, care nu sunt programați de rutină pentru revascularizare precoce. În schimb, pentru pacienții la care se efectuează o intervenție coronariană percutană, intensificarea tratamentului antiplachetar prin adăugarea unui blocant de GP Iib/IIIa admi-

nistrat intravenos, reprezintă o strategie adecvată pentru reducerea riscului de complicații trombotice asociate procedurii.

### **f) Alte medicamente antiplachetare**

Așa cum a fost menționat mai sus, indobufen, triflusal și picotamida sunt disponibile în comerț în câteva țări europene, pe baza unor dovezi relativ limitate despre eficacitatea și siguranța administrării lor.<sup>1,2</sup> Există un grad substanțial de incertitudine statistică în privința comparațiilor randomizate directe ale acestor agenți antiplachetari versus aspirină și o putere statistică inadecvată a studiilor pentru evaluarea fiabilă a diferențelor în complicații hemoragice severe. Din această cauză, nu este recomandată utilizarea indobufenului, triflusalului sau picotamidei, în loc de aspirină.

### **Arii în care sunt necesare noi studii**

Când avem în vedere strategiile de prevenție a evenimentelor vasculare severe la pacienții cu boală arterială ocluzivă, un principiu de bază este acela că, în general, diferențele dintre diverși agenți anti-trombotici activi tind să fie mai mici decât cele dintre un agent activ și nici un tratament. De aici, beneficiile mult mai mari la nivel populațional care vor fi obținute prin identificarea și tratamentul celor care nu primesc nici un tratament antitrombotic, decât prin înlocuirea unui agent cu altul la cei care sunt deja tratați. De asemenea, s-a demonstrat clar în studii randomizate că pot fi obținute beneficii importante atunci când eficacitatea antitrombotică este intensificată prin adăugarea unui alt agent antiplachetar la aspirină, cu condiția ca riscul de sângerare să fie acceptabil. De aceea, când se elaborează design-ul unui studiu randomizat cu un agent nou, merită de reținut faptul că un studiu care demonstrează faptul că un agent nou crește semnificativ beneficiile aspirinei va avea o relevanță mult mai mare pentru sănătatea publică decât un studiu care să demonstreze că acel nou agent este „echivalent” aspirinei. Deci, accentul trebuie pus pe două întrebări: Prima, există categorii de pacienți care ar putea beneficia de aspirină dar pentru care dovezile obținute din studii sunt incomplete? A doua, care sunt dovezile în favoarea faptului că adăugarea unui alt medicament antitrombotic la aspirină ar putea fi benefică și ce studii ulterioare ar fi utile?

În timp ce beneficiul aspirinei la pacienții cu risc înalt, cu antecedente de infarct miocardic sau

accident vascular cerebral, este clar și există dovezi concludente și pentru pacienții cu boală arterială ocluzivă, mulți pacienți cu risc anual „intermediar” (de aproximativ 1-3 %) de evenimente vasculare severe ar putea, de asemenea, beneficia de aspirină. În absența istoricului de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral, există două situații specifice care par să fie asociate cu un risc „intermediar” de evenimente vasculare severe și în care dovezile obținute din studii clinice în favoarea utilizării aspirinei sunt deficitare: diabetul zaharat și insuficiența renală cronică.

(a) Diabetul zaharat: s-a demonstrat deja că terapia antiplachetară este eficientă la pacienții diabetici cu boală arterială ocluzivă, dar efectele terapiei antiplachetare la pacienții diabetici cu risc mai mic, fără istoric de boală vasculară, este neclar și mai multe analize au raportat că mai puțin de un sfert dintre aceștia iau aspirină în mod regulat,<sup>53,54</sup> în ciuda recomandărilor ad-hoc ale Asociației Americane de Diabet.<sup>55</sup> Studiul în desfășurare Prevenția progresiei bolii arteriale diabetice asimptomatice (Prevention of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease) (POPADAD) compară aspirina cu placebo la 1200 de pacienți diabetici fără boală ischemică coronariană (dar cu indice de presiune gleznă-brahial redus); acest studiu poate fi însă prea mic pentru a furniza dovezi clare de eficacitate și siguranță, așa că efectuarea unor studii asemănătoare este prioritară, din moment ce s-a preconizat că prevalența diabetului va crește substanțial în decadele următoare.<sup>56</sup>

(b) Insuficiența renală cronică: la pacienții cu insuficiență renală cronică în stadii avansate, mortalitatea cardiacă este de aproximativ 20 de ori mai mare decât în populația generală și chiar afectarea renală ușoară (creatinina serică > 150 μmol/l sau 1,7 mg/dl) fără afectare vasculară instalată se asociază cu o creștere de 2 – 3 ori a riscului de evenimente vasculare.<sup>57</sup> Totuși, deși rezultatele unor studii în principal pe termen scurt sugerează faptul că terapia antiplachetară poate preveni evenimentele vasculare severe la pacienții cu insuficiență renală,<sup>2</sup> afectarea renală crește riscul de sângerare,<sup>58</sup> astfel încât orice beneficiu al aspirinei ar putea fi contrabalansat de un exces absolut important al riscului de sângerare. În timp ce insuficiența renală avansată este relativ rară, stadiile mai puțin severe de afectare renală sunt frecvente, în special printre pacienții vârstnici. Din acest motiv, ar trebui făcut un studiu comparativ al aspirinei cu placebo la pacienți cu diferite grade de afectare renală.

La pacienții cu risc mic, fără istoric clar de boală

vasculară, la care riscul anual de evenimente vasculare este în general mai mic sau egal cu 1%, orice mică reducere absolută a riscului de evenimente vasculare severe (de ex. ceva mai puține per 1000) produsă de aspirină ar putea fi semnificativ depășită de o creștere mică a hemoragiilor majore (de ex. ceva mai multe per 1000). Pentru a fi siguri că aspirina este utilizată în mod adecvat în prevenția primară a evenimentelor vasculare la indivizi anterior sănătoși, este important de evaluat la care dintre acești pacienți (dacă există) se vor obține beneficii care să depășească în mod clar riscurile. În termeni practici, aceasta înseamnă că trebuie identificați indivizii aparent sănătoși dar cu factori de risc multipli pentru boala arterială, care au un risc anual „intermediar” (1 – 3%) de evenimente vasculare severe. O meta-analiză în desfășurare a datelor individuale ale pacienților obținute din studiile încheiate ale aspirinei comparativ cu controlul, în populația cu risc scăzut, va contribui, poate, la clarificarea acestei probleme; există și mai multe studii în desfășurare care se adresează acestei probleme la femei (the Womens' Health Study<sup>59</sup>) și la persoane cu index de presiune gleză – brahial redus (Studiul Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis [AAA]). Informațiile referitoare la efectele aspirinei la indivizi sănătoși în vârstă de 80 de ani sau mai mult sunt deficitare și ar fi, poate, utile, studii ulterioare care să compare aspirina cu placebo la acest grup.

Dipiridamolul, tienopiridinele ticlopidină și clopidogrel și antagoniștii de glicoproteină IIb/IIIa au fost testați în studii care au comparat aspirina plus alt agent antiplachetar cu aceeași doză de aspirină în monoterapie. În meta-analiza actualizată ATT, adăugarea dipiridamolului la aspirină a fost asociată cu o reducere suplimentară nesemnificativă a evenimentelor vasculare severe<sup>2</sup>, dar se pare că a realizat o reducere a riscului de accident vascular cerebral recurent. Studiul în desfășurare European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) va clarifica dacă adăugarea dipiridamolului la aspirină are o valoare particulară în prevenția accidentului vascular cerebral.<sup>60</sup>

Amplul studiu Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) a demonstrat că adăugarea clopidogrelului la aspirină a redus cu aproximativ o cincime riscul de evenimente vasculare severe la pacienții cu angină instabilă,<sup>21</sup> iar un studiu similar, Chinese Cardiac Study [CCS-2]<sup>61</sup>, eva-

luează în prezent efectele adăugării clopidogrelului la aspirină la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Mai multe studii în desfășurare compară combinația clopidogrel plus aspirină cu alte regimuri antiplachetare active dar nici unul dintre ele nu este special elaborat pentru a stabili dacă adăugarea clopidogrelului la aspirină aduce beneficii suplimentare. De aceea, ar fi utile studii pe termen lung care să compare clopidogrel (sau poate alți agenți antiplachetari inhibitori ai agregării plachetare ADP-dependente) plus aspirină cu același regim de aspirină la pacienții cu risc înalt, cu antecedente de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor și, în particular, la cei care au avut un asemenea eveniment în timp ce erau tratați cu aspirină (așa numitele „eșecuri ale aspirinei”).

## Concluzii

Există mai multe strategii potențiale de îmbunătățire a prevenției infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și decesului de cauză vasculară prin terapii antitrombotice. Un obiectiv important este asigurarea utilizării adecvate a aspirinei, pe scară largă, la persoanele la care aceasta aduce un beneficiu cunoscut (Tabelul 4). Studiile recente au arătat că mulți pacienți care ar putea beneficia de pe urma aspirinei nu o primesc și sunt necesare eforturi considerabile pentru remedierea acestei situații. La unii pacienți, totuși, ratele mici de utilizare a aspirinei provin în special din faptul că datele randomizate care să sprijine această administrare sunt inadecvate, un exemplu important în acest sens fiind cel al pacienților diabetici fără istoric de boală arterială ocluzivă.

La acești pacienți cu risc înalt care iau deja aspirină, este probabil ca cele mai mari beneficii să fie obținute prin adăugarea unui al doilea agent anti-trombotic – agent antiplachetar sau anticoagulant, în funcție de situație – și, deși există deja dovezi randomizate în favoarea acestei strategii, sunt necesare dovezi suplimentare. Din contra, înlocuirea unui medicament antitrombotic cu altul de același tip sau asemănător, oferă posibilități limitate de îmbunătățiri majore ale prevenției cardiovasculare, din moment ce diferența reală dintre aceste medicamente este cel mai probabil modestă (și, în orice caz, studii suficiente de mari care să demonstreze acest lucru sunt extrem de costisitoare).

**Tabelul 4. Recomandări de utilizare ale agenților antiplachetari în diferite manifestări clinice ale bolii vasculare**

Situația clinică		Recomandări	Specificări	Grad <sup>a</sup>	Referințe
Boală ischemică coronariană - Angina cronică stabilă		Aspirină Clopidogrel	Alternativă la aspirină	1A 1C+	2, 36 20
- Sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă de segment ST <sup>b</sup>	Cu PTCA	Aspirină Clopidogrel+aspirină Inhibitori GPIIb/IIIa i.v.	Mai eficiente decât aspirina singură Administrație periprocedurală	1A 1A 1A	2 21 62
	Fără PTCA	Aspirină Clopidogrel+aspirină Inhibitori GPIIb/IIIa i.v.	Eficiență mai mare ca aspirina singură Tirofiban sau eptifibatide	1A 1A 2A	2 21 50, 63,64
- IMA cu supradenivelare de segment ST <sup>b</sup>		Aspirină		1A	2
	Cu PTCA primară	Inhibitori GPIIb/IIIa i.v.	Abciximab	1A	65 – 68
Infarct miocardic anterior		Aspirină Clopidogrel	Alternativă la aspirină	1A 1A	2 20
După chirurgia de bypass coronarian		Aspirină		1A	69
PTCA electivă		Aspirină Clopidogrel Ticlopidina Inhibitori GPIIb/IIIa i.v.	In caz de implantare de stent In caz de implantare de stent Grad 2 la pacienți stabili	1A 1A 1A 2A	62 62 62 62
		Aspirină		1A	2, 49
		Aspirină Clopidogrel	Alternativă la aspirină	1A 1A	2, 49 20
		Aspirină Clopidogrel	Alternativă la aspirină	1C+ 1A	2, 70 20
Prevenție primară la grupele cu risc înalt -Diabet zaharat -Hipertensiune		Aspirină Aspirină		2B 2A	71 72
Fibrilație atrială		Aspirină	La pacienți cu risc intermediar sau la pacienți cu risc înalt care nu sunt candidați la administrarea de trombostop	1A	2
Boală valvulară		Aspirină	Boală valvulară mitrală reumatismală la pacienți care nu sunt candidați la administrarea de trombostop	1B	2, 73
Chirurgia valvulară		Aspirină	In combinație cu trombostop la pacienții cu valve mecanice <sup>c</sup>	2B	2, 74

<sup>a</sup>Gradele de indicație pentru agenții antitrombotici, definite de Guyatt și colab.<sup>75</sup> Gradul 1 indică faptul că beneficiile depășesc în mod clar riscurile și costurile. Gradul 2 indică faptul că balanța între beneficii și riscuri este neclară. Calitatea metodologică a dovezilor este indicată ca A, B și C, indicând gradul de certitudine al recomandărilor în ordine descrescătoare, datorat dificultăților metodologice, rezultatelor inconsistente, generalizării rezultatelor studiilor observaționale. În ghidurile ESC a fost adoptat un sistem de gradare puțin diferit.

<sup>b</sup>Ghidurile ESC sunt disponibile pe site-ul web: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

<sup>c</sup>Dipiridamol a fost de asemenea aprobat în unele țări europene pentru pacienții cu valve cardiace mecanice.

## Rezumat

### **a) Medicamente antiplachetare care pot preveni aterotromboza**

- Există aproximativ 20 de agenți diferiți care inhibă agregarea plachetară prin diferite mecanisme de acțiune.

- Totuși, inhibarea agregării plachetare măsurată ex vivo nu se translatează în mod necesar în prevenția aterotrombozei.

- Medicamentele antiplachetare care au fost studiate cu succes, comparativ cu placebo, în studii clinice randomizate suficient de mari includ aspirina, ticlopidina și clopidogrelul pentru administrarea cronică orală și abciximab, tirofiban și eptifibatide pentru administrarea intravenoasă pe termen scurt.

### **b) Pacienții care pot beneficia de pe urma terapiei antiplachetare**

- Administrarea pe termen lung la pacienții cu risc înalt a unei terapii antiplachetare a redus obiectivul combinat de infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal și deces de cauză cardiovasculară („evenimente vasculare severe”) cu aproximativ 25%.

- Reducerea absolută a riscului de a avea un eveniment vascular sever a fost de 36 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la pacienții cu infarct miocardic anterior; 38 la 1000 de pacienți tratați timp de 1 lună la cei cu infarct miocardic acut; 36 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la cei cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor (AIT); 9 la 1000 de pacienți tratați timp de 1 lună, la cei cu accident vascular cerebral ischemic acut; și 22 la 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, la alți pacienți cu risc înalt, incluzându-i pe cei cu angină stabilă, boală arterială periferică și fibrilație atrială.

- La fiecare dintre aceste categorii cu risc înalt, beneficiul absolut a depășit cu mult riscul absolut de complicații hemoragice majore.

### **c) Dovezi obținute din studii clinice la pacienții cu boală ischemică coronariană**

- Atât ticlopidina, cât și clopidogrelul au fost testate comparativ cu aspirina la pacienți cu infarct miocardic recent și ambele studii au demonstrat rate nesemnificativ mai mici ale evenimentelor vasculare severe în brațele tratate cu aspirină, inclusiv un număr mai mic de decese de cauză vasculară.

- La pacienții cu angină cronică stabilă, aspirina

(75 mg/zi) a redus semnificativ end-point-ul primar (infarct miocardic sau moarte subită) cu 34% după o durată medie de urmărire de 50 de luni, fără a exista dovezi ale diminuării beneficiului după o perioadă atât de lungă de urmărire.

- S-a dovedit, în studii randomizate ale pacienților cu angină instabilă, că atât aspirina, cât și ticlopidina reduc cu aproximativ 50% rata infarctului miocardic și a decesului, iar beneficiul aspirinei a fost demonstrat pentru un interval larg al dozelor zilnice, 75 – 1300 mg, în patru studii diferite controlate placebo.

- Blocarea COX-1 plachetare cu aspirină și a receptorului plachetar pentru ADP, P2Y<sub>12</sub>, cu clopidogrel au avut efecte aditive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, prin reducerea ratei primului obiectiv primar (compozit de deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral) cu 20% comparativ cu aspirina singură, fără dovada diminuării beneficiului suplimentar după 12 luni de urmărire.

- Eficacitatea și siguranța acestei strategii antiplachetare combinate este evaluată în prezent la pacienții cu infarct miocardic acut, situație clinică în care aspirina singură (162,5 mg administrată începând din primele 24 de ore de la debutul simptomelor) a redus end-point-ul primar – decesul de cauză vasculară – cu 23% și evenimentele vasculare non-fatale cu 50%.

### **d) Balanța beneficiu – risc a terapiei antiplachetare**

- Beneficiile absolute ale terapiei cu aspirină depășesc în mod substanțial riscurile absolute de complicații hemoragice majore (în special gastrointestinale, GI) în numeroase situații clinice caracterizate printr-un risc moderat – înalt de evenimente vasculare ocluzive (Tabelul 2). Totuși, la persoanele cu risc scăzut, profilul beneficiu/risc al acestei strategii preventive este neclar.

- O meta-analiză a patru studii de prevenție primară sugerează faptul că tratamentul cu aspirină este sigur și merită administrat la un risc de evenimente coronariene egal sau mai mare decât 1,5% pe an.

### **e) Recomandări în privința agenților antiplachetari individuali**

#### **1. Aspirina**

- Aspirina în doză unică zilnică este recomandată în toate situațiile clinice în care profilaxia antiplachetară are un profil favorabil beneficiu/risc.

- Datorită toxicității GI și a potențialului său impact asupra complianței, medicii sunt încurajați să utilizeze doza minimă de aspirină care s-a dovedit eficientă în fiecare situație clinică în parte.

- Dovezile existente sprijină dozele zilnice de aspirină în intervalul 75 – 100 mg pentru prevenția pe termen lung a evenimentelor vasculare severe la pacienții cu risc înalt ( $\geq 3\%$  pe an).

- În situațiile clinice în care este necesară obținerea imediată a efectului antitrombotic (cum sunt sindroamele coronariene acute sau accidentul vascular cerebral ischemic acut), trebuie administrată o doză de încărcare de 160 mg în momentul diagnosticului, pentru a asigura inhibarea rapidă și completă a agregării plachetare dependente de TXA<sub>2</sub>.

- Nu se recomandă efectuarea nici unui test de funcție plachetară pentru a evalua efectul antiplachetar al aspirinei în timpul tratamentului.

- Nu se recomandă utilizarea de rutină a inhibitorilor de pompă de protoni sau a agenților citoprotectori la pacienții tratați cu doze zilnice de aspirină de 75 – 100 mg, datorită absenței studiilor randomizate care să demonstreze eficacitatea strategiilor de protecție GI în această situație.

- Antiinflamatoarele non-steriodiene (AINS) nu au fost investigate corespunzător în privința potențialelor lor efecte cardiovasculare. De aceea, medicii care prescriu acești agenți pacienților artrozici, cu complicații vasculare anterioare, nu trebuie să întrerupă tratamentul cu doze mici de aspirină.

- Datorită potențialelor interacțiuni farmacodinamice între AINS (de ex. ibuprofen) și aspirină, pacienții tratați cu doze mici de aspirină care necesită administrarea AINS, pot beneficia de utilizarea inhibitorilor selectivi de COX-2.

## 2. Ticlopidina

- Rolul ticlopidinei în arsenalul terapeutic actual este neclar. Deoarece ticlopidina este disponibilă în prezent ca medicament generic în multe țări, avantajul costului său mai mic, comparativ cu clopidogrelul, este accentuat într-o amplă strategie bazată pe cost.

- Deși nu există comparații suficiente de mari între cele două tienopiridine, comparațiile indirecte sunt înalt sugestive pentru o incidență mai redusă a toxicității medulare severe pentru clopidogrel, decât pentru ticlopidină.

- Spre deosebire de clopidogrel, ticlopidina nu are indicație aprobată la pacienții cu infarct miocardic recent.

## 3. Clopidogrel

- Deși este posibil ca clopidogrelul să fie puțin mai eficient decât aspirina, amploarea oricărui beneficiu adițional este neclară....

- Clopidogrel, în doză de 75 mg/zi, este o alternativă adecvată de tratament a pacienților cu risc înalt, cu boală coronariană, cerebrovasculară sau arterială periferică, care au contraindicații pentru administrarea dozelor mici de aspirină.

- Rezultatele studiului CURE au condus la aprobarea unei noi indicații a clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. În această situație, trebuie administrată o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză zilnică de 75 mg. Revizuirea ghidurilor existente necesită o convenție de consens a experților, cu privire la momentul intervenției coronariene percutane, a duratei tratamentului cu clopidogrel și a combinației cu antagoniști de GPIIb/IIIa.

## 4. Dipyridamol

- Deși asocierea dozelor mici de aspirină cu dipyridamol cu eliberare prelungită (200 mg de două ori pe zi) este considerată o opțiune acceptabilă ca terapie inițială a pacienților cu evenimente cerebrale ischemice non-cardioembolice,<sup>49</sup> nu există dovezi care să recomande această combinație la pacienții cu boală ischemică coronariană.

## 5. Abciximab, eptifibatide și tirofiban

- Profilul risc/ beneficiu al antagoniștilor de GP IIB/IIIa disponibili în prezent este incert la pacienții cu sindroame coronariene acute, care nu sunt programați de rutină pentru revascularizare precoce.

- În schimb, pentru pacienții la care se efectuează o intervenție coronariană percutană, intensificarea tratamentului antiplachetar prin adăugarea unui blocant de GP IIB/IIIa administrat intravenos, reprezintă o strategie adecvată pentru reducerea riscului de complicații trombotice asociate procedurii.

## 6. Alte medicamente antiplachetare

- Indobufen, triflusal și picotamida sunt disponibile în comerț în câteva țări europene, pe baza unor dovezi relativ limitate despre eficacitatea și siguranța administrării lor.

- Există un grad substanțial de incertitudine statistică în privința comparațiilor randomizate directe ale acestor agenți antiplachetari versus aspirină și o putere statistică inadecvată a studiilor pentru evaluarea fiabilă a diferențelor în complicații hemoragice severe. Din această cauză, nu este recomandată utilizarea indobufenului, triflusalului sau picotamidei, în loc de aspirină.

### ***Concluzii***

- Există mai multe strategii potențiale de îmbunătățire a prevenției infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și a decesului de cauză vasculară prin terapii antitrombotice. Un obiectiv important este asigurarea utilizării adecvate a aspirinei, pe scară largă, la persoanele la care aceasta aduce un beneficiu cunoscut (Tabelul 4). Studii recente au arătat că mulți pacienți care ar putea beneficia de pe urma aspirinei nu o primesc și sunt necesare eforturi considerabile pentru remedierea acestei situații.

- La unii pacienți, totuși, ratele mici de utilizare a

aspirinei provin în special din faptul că datele randomizate care să sprijine această administrare sunt inadecvate, un exemplu important în acest sens fiind cel al pacienților diabetici fără istoric de boală arterială ocluzivă.

- La acești pacienți cu risc înalt care iau deja aspirină, este probabil ca cele mai mari beneficii să fie obținute prin adăugarea unui al doilea agent anti-trombotic – agent antiplachetar sau anticoagulant, în funcție de situație – și, deși există deja dovezi randomizate în favoarea acestei strategii, sunt necesare dovezi suplimentare.

- Din contra, înlocuirea unui medicament anti-trombotic cu altul de același tip sau asemănător, oferă posibilități limitate de îmbunătățiri majore ale prevenției cardiovasculare, din moment ce diferența reală dintre aceste medicamente este cel mai probabil modestă.

### ***Mulțumiri***

Mulțumim pe această cale expertizei editoriale acordate de către doamna Daniela Basilico.

## Bibliografie

1. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; **119**: 39S–63S.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
3. Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 261–91.
4. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 1181–92.
5. Kaushansky K. Regulation of megakaryopoiesis. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 173–93.
6. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**:7634–9.
7. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1<sub>β</sub> synthesis. *J Cell Biol* 2001;**154**:485–90.
8. Patrono C, Patrignani P, Garcí'a Rodri'guez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; **108**: 7–13.
9. FitzGerald GA, Austin S, Egan K et al. Cyclooxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;**32** (Suppl 1):21–6.
10. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH et al. Inhibition of platelet recruitment by endothelial cell CD39/ecto-ADPase: significance for occlusive vascular diseases. *Ital Heart J* 2001; **2**: 824–30.
11. Cicmil M, Thomas JM, Leduc M et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 signaling inhibits the activation of human platelets. *Blood* 2002;**99**:137–44.
12. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; **330**:1287–94.
13. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; **271**: 33157–60.
14. Cipollone F, Patrignani P, Greco A et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; **96**:1109–16.
15. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **355**: 1295–305.
16. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; **69**: 1366–72.
17. Garcí'a Rodri'guez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; **158**:33–9.
18. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000;**84**:891–6.
19. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;**409**:202–7.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**:1329–39.
21. CURE Steering Committee. 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.
22. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P et al. 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**:624–9.
23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–20.
24. Garcí'a Rodri'guez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; **11**:382–7.
25. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; **359**: 118–23.
26. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; **345**: 433–42.
27. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; **345**:1809–17.
28. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; **103**:201–6.
29. Peter K, Schwarz M, Ylänne J et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) inhibitors. *Blood* 1998; **92**: 3240–9.
30. Cox D, Smith R, Quinn M et al. Evidence of platelet activation during treatment with a GPIIb/IIIa antagonist in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1514–9.
31. Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular

biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemostas* 1998;**79**:691–705.

32. Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:2309–15.

33. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;**102**:1007–13.

34. Storey F. The P2Y<sub>12</sub> receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001;**12**:197–209.

35. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:1259–65.

36. Juul-Moeller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; **340**: 1421–5.

37. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous strepto-kinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;**2**:349–60.

38. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents. *Arthritis Res* 2001; **3**:98–101.

39. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. *BMJ* 2000; **321**:13–7.

40. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a random-ized trial in general practice. *Lancet* 2001; **357**: 89–95.

41. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 161– 72.

42. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; **85**: 265–71.

43. Nowak J, Murray JJ, Oates JA et al. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;**76**:6–14.

44. Davi G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type-II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; **322**:1769–74.

45. Davi G, Notarbartolo A, Catalano I et al. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation* 1992; **85**: 1792–8.

46. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;**358**:1533–8.

47. Cannon CP, Turpie AGG. Unstable angina and non-

ST-elevation myo-cardial infarction. *Circulation* 2003; **107**: 2640–5.

48. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; **143**: 1–13.

49. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Anti-thrombotic and throm-bolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; **119**:3 00S–20S.

50. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glyco-protein IIb/IIIa recep-tor 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.

51. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; **359**: 189–98.

52. The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intra-venous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; **105**:316–21.

53. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; **101**: 1097– 101.

54. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of anti-oxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; **20**: 725–41.

55. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**(Suppl 1):S78–9.

56. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;**14** (Suppl 5): S1–S85.

57. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; **356**: 147–52.

58. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;**5**:219–25.

59. Buring JE, Hennekens CH, for the Women's Health Study Research Group A. The Women's Health Study: summary of the study design. *J Myocard Isch* 1992; **4**: 27–9.

60. De Schryver ELLM, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. Design of ESPRIT: An International Randomized Trial for Secondary Prevention after Non-Disabling Cerebral Ischaemia of Arterial Origin. *Cerebro-vasc Dis* 2000;**10**:147–50.

61. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Ration-ale, design and organisation of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomised trial of clopi-dogrel plus aspirin, and of meto-prolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000; **7**:435–41.

62. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; **119**:321S–36S.

63. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (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.

64. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;**339**:436–43.

65. Brener SJ, 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**:734–41.

66. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:915–21.

67. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **344**:1895–903.

68. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**346**:957–66.

69. Stein PD, Dalen JE, Goldman S et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2001; **119**: 278S–82S.

70. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; **119**: 283S–99S.

71. TDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;**268**:1292–300.

72. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; **351**:1755–62.

73. Salem DN, Daudelin DH, Levine HJ et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; **119**:207S–19S.

74. Stein PD, Alpert JS, Bussey HJ et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;**119**:220S–7S.

75. Guyatt G, Schunemann H, Cook D et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 2001; **119**: 3S–7S.