

FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicație a Filialei București a Societății Române de Cardiologie
Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Sesiunea de lucrări din 27 aprilie 2009 a Filialei București a S.R.C.

Program științific:

1. Închiderea percutană a comunicării interatriale tip ostium secundum. Referat general *Dr. Dan Deleanu, Institutul de Boli Cardiovasculare de urgență „Prof. CC Iliescu”*
2. Defect septal atrial tip ostium secundum asociat cu anevrism de sept interatrial închidere cu dispozitiv Amplatzer. Prezentare de caz. *Dr. Roberto Haret, Dr. Lucian Zarma, Prof. Dr. Abraham Lorber*, Dr. Bogdan Popescu, Dr. Alina Calugareanu, Dr. Ovidiu Chioncel, Dr. Adrian Mereuță, Prof. Dr. Carmen Gînghină, Institutul de Boli Cardiovasculare de urgență „Prof. CC Iliescu”, *Spitalul Rambam, Haifa, Israel*
3. Persistența de canal arterial închidere cu spirale. Prezentare de caz. *Dr. Adrian Bucsa, Dr. Dan Deleanu, Prof. Dr. Carmen Gînghină, Dr. Ioana Ghiorghiu, Dr. Marin Postu, Dr. Alin Nicolescu* Prof. Dr. Abraham Lorber**, Institutul de Boli Cardiovasculare de urgență „Prof. CC Iliescu”, *Clinica de Pediatrie Institutul Clinic Fundeni, **Spitalul Rambam, Haifa, Israel*
4. Valvuloplastia pulmonară cu balon metoda de elecție în tratamentul stenozei valvulare pulmonare congenitale. Referat general. *Dr. Pavel Platon, Institutul de Boli Cardiovasculare de urgență „Prof. CC Iliescu”*
5. Stenoza valvulară pulmonară strânsă cu valve displazice asociată cu comunicare interatrială cu shunt dreapta-stînga. Prezentare de caz. *Dr. Alin Nicolescu*, Dr. Pavel Platon, Dr. Ioana Ghiorghiu, Dr. Marian Croitoru, Dr. Oana Ghenu, Prof. Dr. Abraham Lorber**, Prof. Dr. Carmen Gînghină, Institutul de Boli Cardiovasculare de urgență „Prof. CC Iliescu”, *Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, **Spitalul Rambam, Haifa, Israel*

Cuprinsul revistei numărul 5.

A. Rezumatul lucrărilor prezentate la sesiunea din 30 martie 2009

1. Introducere.

Prof. Univ. Dr. Tiberiu Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal, București

2. Implicațiile clinice ale rezistenței la Aspirină

Prof. Univ. Dr. Mircea Cintează, Spitalul Universitar de Urgență, București,

3. Implicațiile clinice ale rezistenței la Clopidogrel

Prof. Univ. Dr. Ion Țintoiu, Spitalul Militar Central-Centrul de Urgențe Cardio-Vasculare al Armatei

4. Diagnosticul de laborator al rezistenței la tratamentul cu Aspirină și Clopidogrel

Dr. Valentina Uscătescu, Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie și Transplant Medular “Stefan Berceanu”

5. Soluții terapeutice ale rezistenței la Aspirină și Clopidogrel

Prof. Univ. Dr. Tiberiu Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal, București

B. Interpretarea ECG-lui din numărul precedent

C. Imagistică: Ecocardiografie-blitz

Rezistența la tratamentul antiplachetar oral în bolile cardio-vasculare. Introducere

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea, Clinica Medicală *Caritas*, Acad. N.Cajal, București

Tratamentul antiplachetar este o piatră de temelie în bolile cardio-vasculare, el stabilizează fenotipul aterotrombotic.

În fig. nr 1 sunt prezentate trialurile majore și afecțiunile cardio-vasculare în care tratamentul antiplachetar utilizat a redus semnificativ evenimentele cardio-vasculare ulterioare.

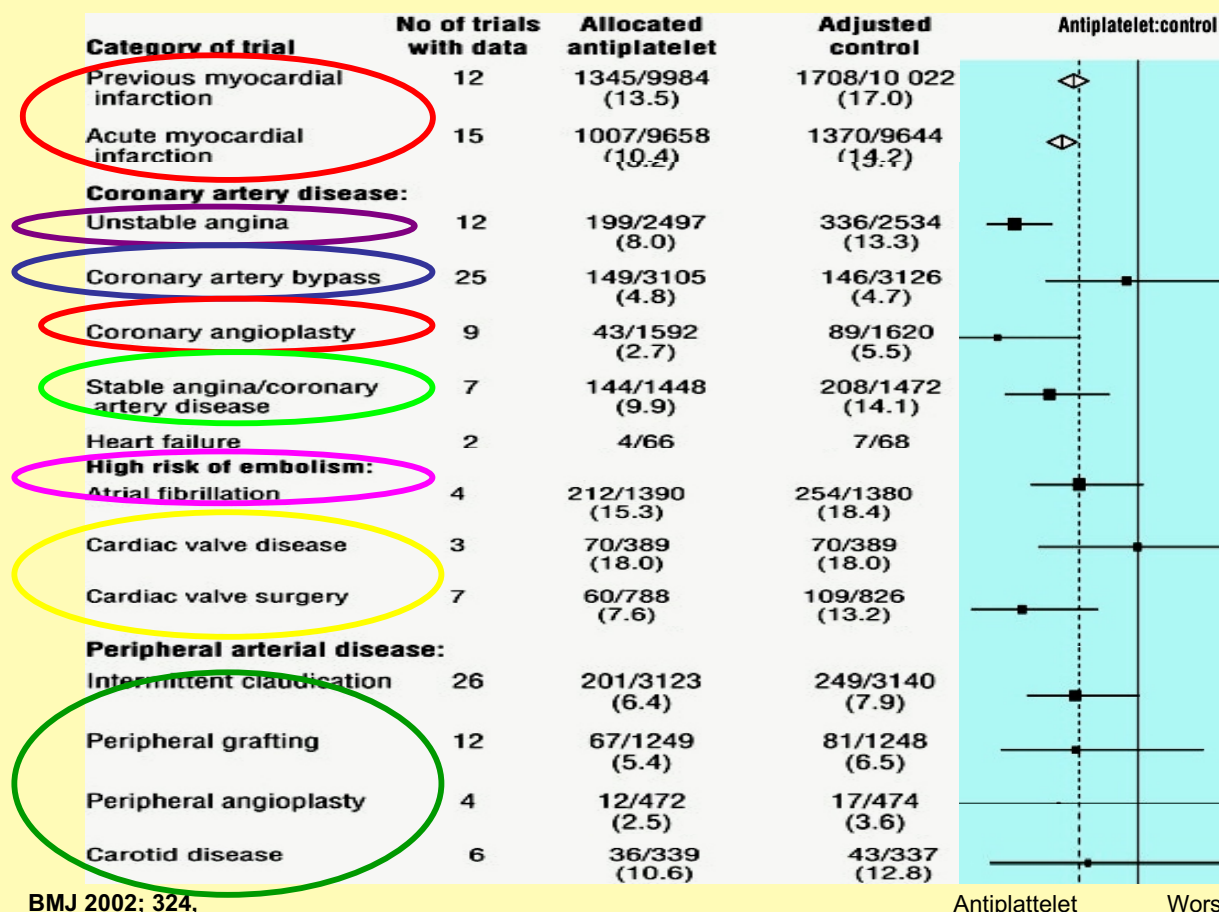


Fig.1. Principalele trialuri referitoare la efectele tratamentelor antiplachetare în bolile cardio-vasculare

Importanța tratamentului antiplachetar rezultă și din preocupările actuale legate de sinteza de noi medicamente (fig. nr. 2). Astfel, procentul cel mai mare, de 40%, din fondurile de cercetare se acordă domeniului trombozei.

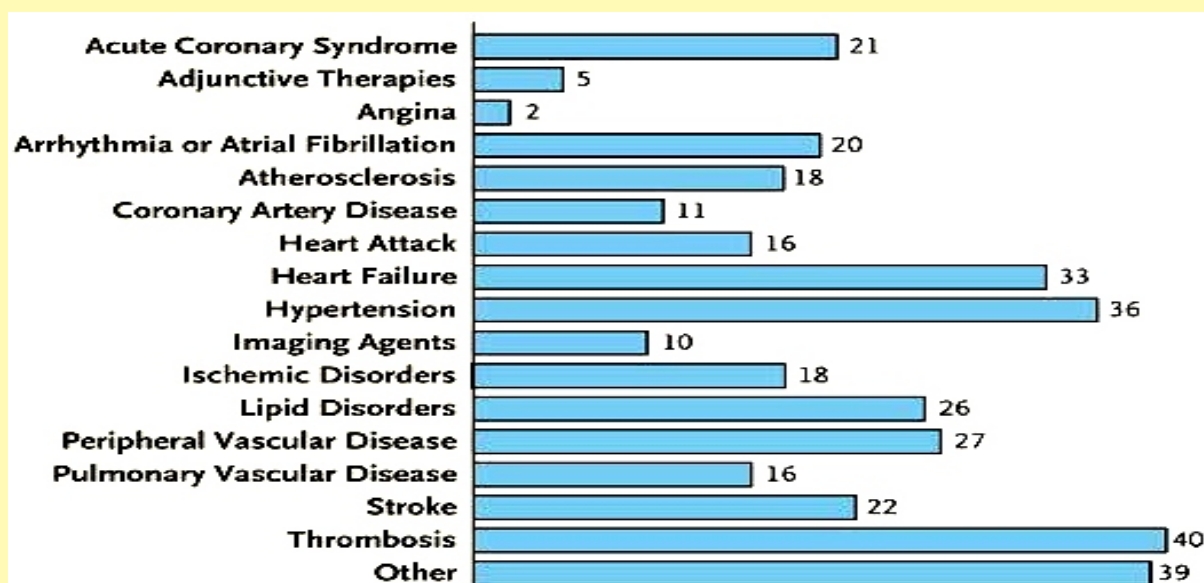


Fig. nr 2. Numarul de medicamente antiagregante și anticoagulante investigate în diverse boli cardio-vasculare

Totuși, nu toți bolnavii răspund comparabil la terapia antiplachetară și astfel s-a dezvoltat conceptual o rezistență la aspirină și clopidogrel.

Consecințele rezistenței la aspirină și clopidogrel sunt extreme de importante și semnificative în termeni de morbiditate sau mortalitate (fig. 3)

- ≥ Creșterea riscului dezvoltării sindroamelor coronariene acute
- ≥ Creșterea ratei mortalității cardiovasculare
- ≥ Creșterea ratei de tromboză în stent
- ≥ Creșterea ratei de tromboză a graftului în bypass-ul aorto-coronarian
- ≥ Creșterea evenimentelor aterotrombotice arteriale periferice

Fig.nr 3. Consecințele rezistenței la aspirină și clopidogrel în bolile cardiovasculare

Cu toate aceste dovezi, lipsesc criteriile de diagnostic, cât și tratamentul standardizat al rezistenței la antiplachetare.

Rezistența la tratamentul antiplachetar s-ar defini prin criterii clinice, respectiv de laborator: ineficiența prevenției evenimentelor ischemice aterotrombotice și insuficienta inhibare a funcției trombocitelor prin medicația antiplachetară

Bibliografie selectivă. 1.Collaboration AT; BMJ2002; 324; 2.Ph. Farma NEJM 2009, 360; 3.Maree O.A.și al Circulation 2007;18: 116; 4.Matetykz S și al Circulation, 2004; 109 5.Gum P.A. et al. JACC 41, 2003; 6..Eikelboom J.W. et al. Circulation 105, 2002; 7.Chen W.H. et al. JACC 43, 2004;8. Matetzky S. et al. Circulation 2004; 109 9.;Ziegler S.et al Platelets 13,2002

Implicațiile clinice ale rezistenței la Aspirină

Prof. Univ. Dr. Mircea Cintează, Dr. Andrei Dumitru Margulescu Spitalul Universitar de Urgență, București,

Aspirina este absorbită în 10 minute, cu o biodisponibilitate de aproximativ 50 %, efect antiagregant plachetar prompt, început în vena portă și degradare rapidă la salicilat inactiv

Incidența rezistenței la aspirină este raportată diferit, în funcție de criteriile folosite. Ea este, medie, 20-30 %, cu variații între 5,5 și 56,8 %.

Agregarea, activarea și adeziunea plachetară reprezintă primele etape ale hemostazei, extrem de complexe și dependente de multipli agoniști și receptori (fig.1).

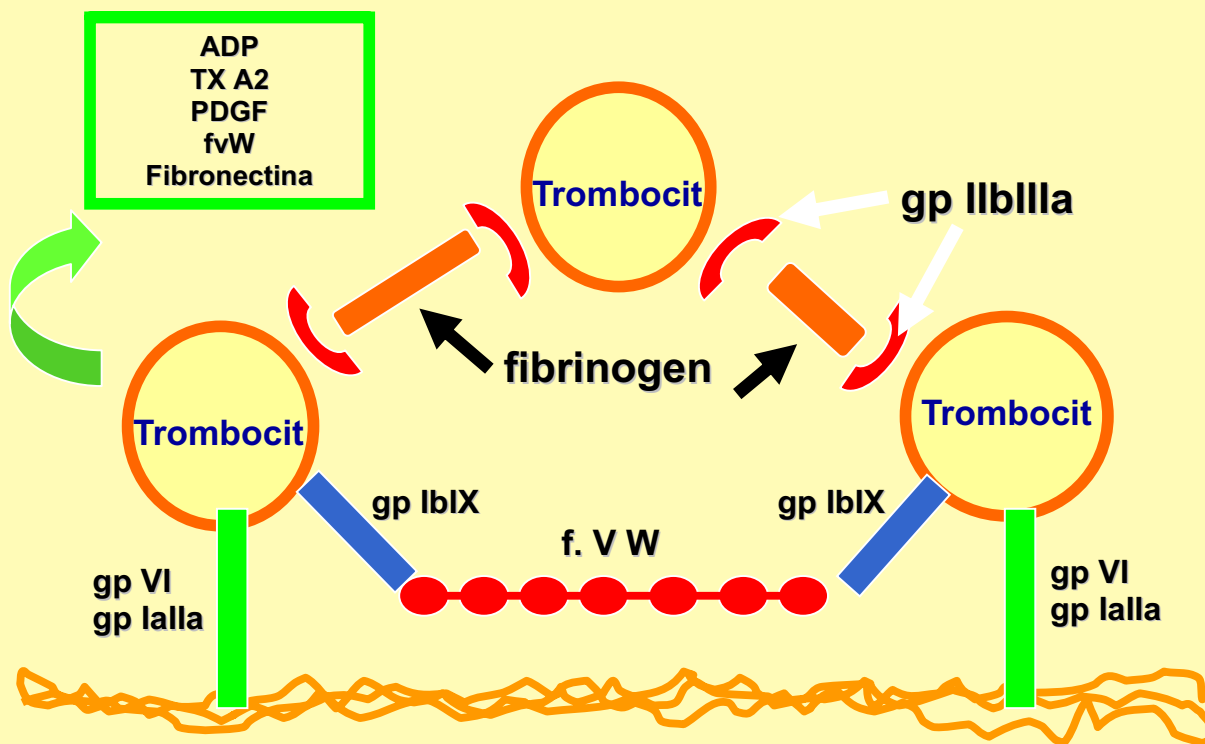


Fig 1. Mecanismele hemostazei primare

Efectul antiagregant al aspirinei apare ca urmare a blocării ireversibile a sintezei de tromboxan A₂ (TxA₂) la nivelul plachetelor, prin inhibarea activității ciclooxygenazei 1 (COX 1) trombocitare (fig. 2). Acest efect apare de la doze mici de aspirină, (40 mg) iar o doză de 81 mg inhibă complet sinteza TxA₂ pe toată durata de viață a plachetelor. Există, însă și alte surse de tromboxan în timpul sindroamelor coronariene acute, neinfluențate de aspirină și, de asemenea, există multiple căi de activare a trombocitelor, independente de producția de TxA₂ (fig.2).

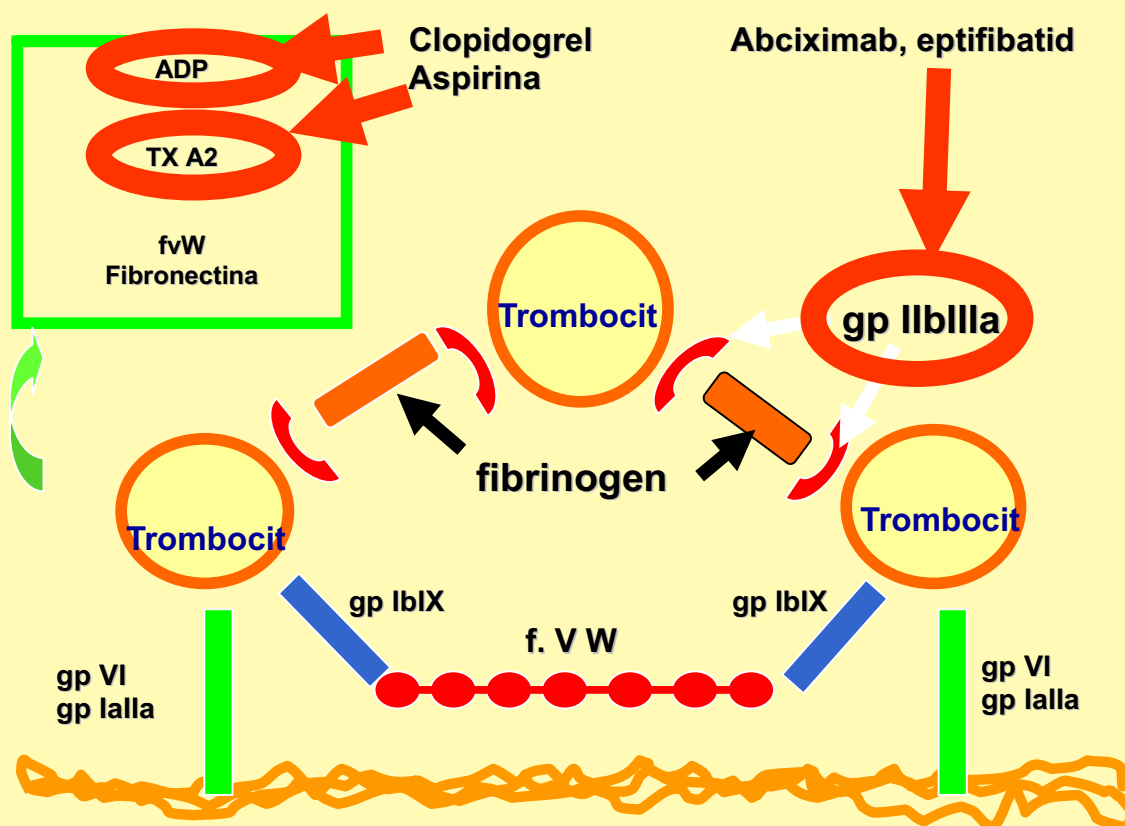


Fig. 2 Mecanismele antiagregantelor plachetare

Determinarea în laborator a efectului antiagregant al aspirinei se face prin multiple metode, ceea ce explică și variațiile în evaluarea rezistenței.

Se măsoară **producerea TxA2** de către trombocitele activate sub acțiunea aspirinei (îl reduce în mod normal cu 95%). De asemenea, se măsoară **agregarea plachetară la agoniști, prin metoda PFA-100** (timpul până la area fluxului de sge prin capilare, cu collagen și epinefrină). Deși testele de agregabilitate in vitro arată inhibarea agregării la 99 % dintre bolnavi, agregarea in vivo este variabilă, în funcție de factori genetici și factori indirecti, legați de COX-1 de pe căile alterne.

Rezistența la aspirină nu depinde de doză, ci de căile alterne de activare a COX-1.

Studiile au arătat creșterea riscului de evenimente cardio-vasculare la bolnavii cu rezistență la aspirină (fig 3).

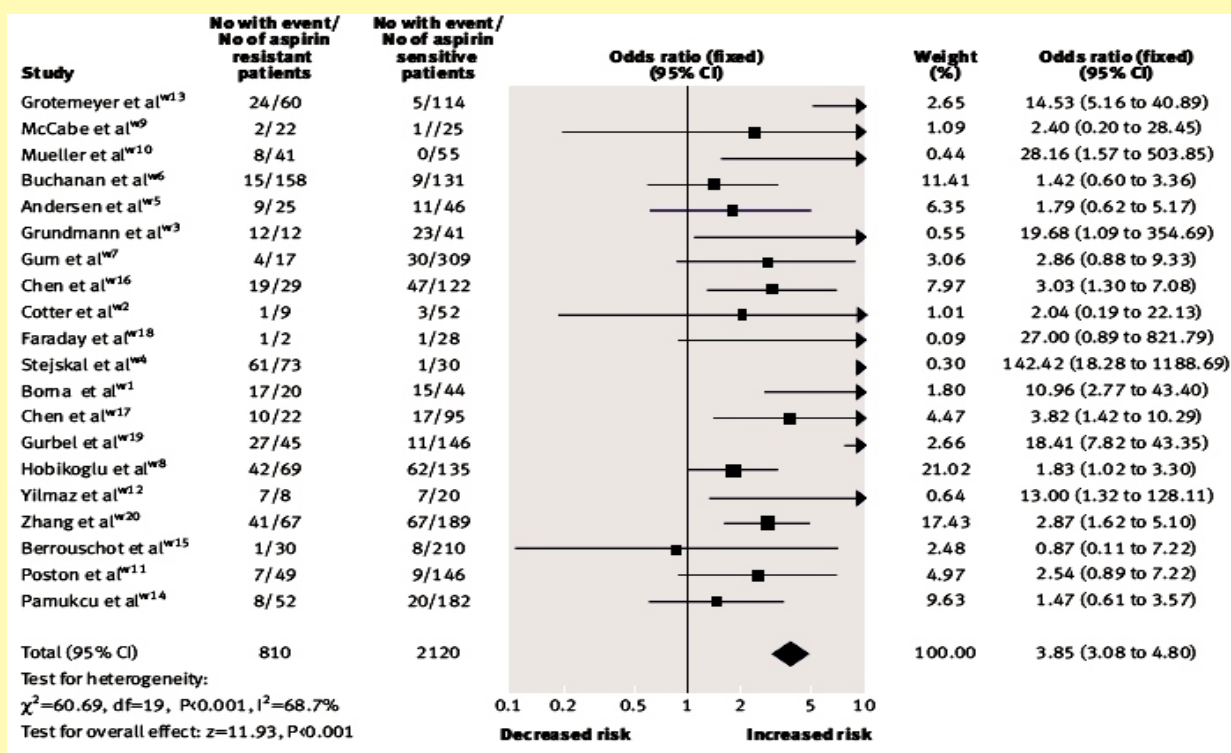


Fig 2 Risk of any cardiovascular event in aspirin resistant patients

Fig 3. Riscul evenimentelor cardio-vasculare la bolnavii rezistenți la aspirină

Adăugarea de clopidogrel la bolnavii rezistenți la aspirină nu ameliorează, ci din contră, crește riscul efectelor cardiace majore cu aproximativ 20 %. Dacă administrarea de aspirină reduce la populația generală evenimentele cardiace majore (MACE) cu 25 %, reducerea riscului relativ atinge 50 % la *responderi*, pe cnd la *non.responderi* riscul de MACE este cu 356 % mai mare. Este posibil ca la aceasta să contribuie și fondul bolii cardio-vasculare mai agresiv.

Variabilitatea rezultatelor de laborator în măsurarea rezistenței la aspirină, multitudinea metodelor folosite și lipsa de corelație clară cu datele clinice, fac ca **testarea rezistenței la aspirină *a priori* să nu fie recomandată**

Dezvoltarea unor noi medicamente care să interfere cu celelalte mecanisme de agregare și adeziune plachetară, n paralel cu înțelegerea mai profundă a activării trombocitare în bolile cardio-vasculare reprezintă căile de depășire a problemelor create de rezistența la actualele antiagregante plachetare.

Bibliografie selectivă 1. Michelson. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309- 11; 2. Krasopoulos. *BMJ* 2008;336;195 ; 3. Metaanaliza ATC, *BMJ* 1994; 4. Faraday. *Circulation* 2007;115;2490-2496
5. Sanderson. *Ann Intern Med.* 2005;142:370-380.

Implicațiile clinice ale rezistenței la Clopidogrel

Prof. Univ. Dr. Ion Țintoiu, Spitalul Militar Central-Centrul de Urgențe Cardio-Vasculare al Armatei

Mecanismele rezistenței la clopidogrel

Activarea plachetară este un fenomen complex, iar țintele terapiei antiplachetare sunt multiple (fig. 1) din care relația ADP-receptor $P2Y_{12}$ poate fi blocată de clopidogrel în manieră ireversibilă, dar și cu posibilitățile terapeutice.

Mecanismul de acțiune al clopidogrelului (fig. 1) este inițiat de metabolismul hepatic unde numai 15% din doza inițială este transformată substanță activă prin intermediul citocromului P-450, iar acesta blochează ireversibil receptorul $P2Y_{12}$ din membrana trombocitară, astfel încât activarea acestui receptor și declanșarea secvențialității agregării plachetare este oprită, reușindu-se inhibarea acestui proces și stabilizarea agregării plachetare.

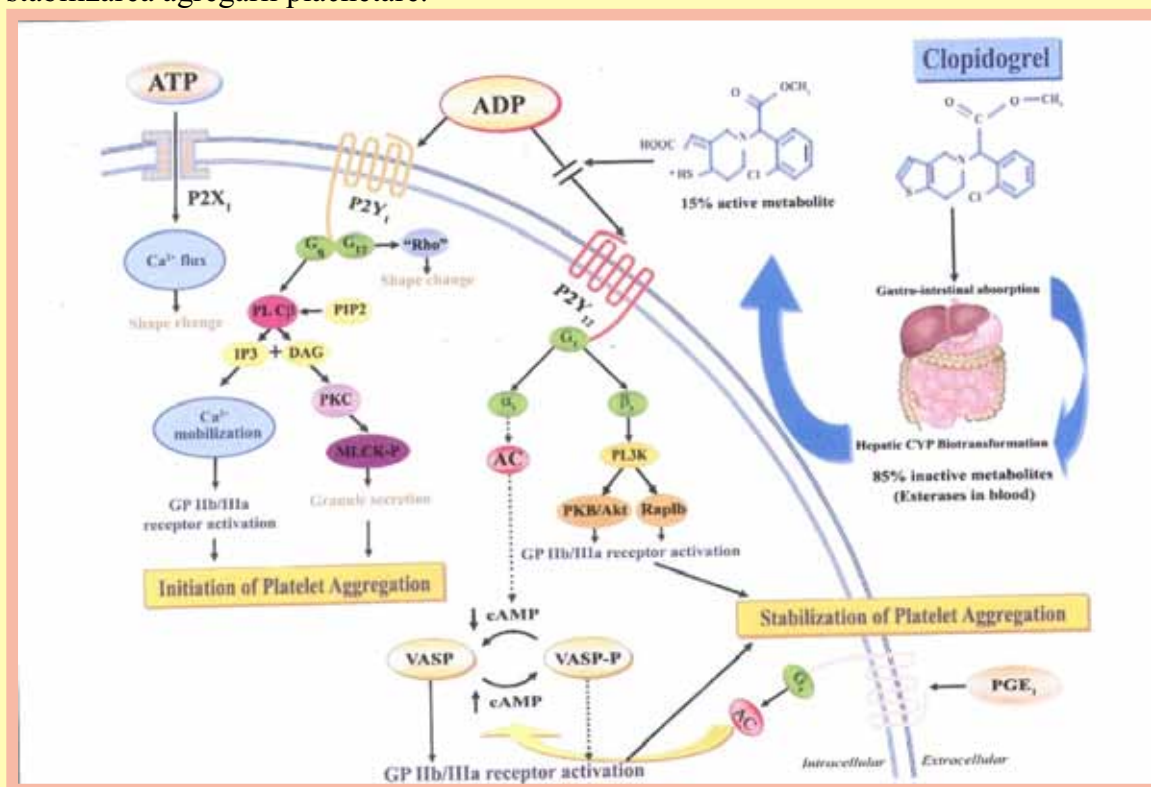


Fig. 1. Mecanismul de acțiune al clopidogrelului

Rezistența la clopidogrel poate să apară printr-un mecanism complex care pornește de la metabolizarea hepatică prin citocromul P-450 și până la interacțiunea medicamentoasă << drug-drug >>, trecând prin polimorfismul genetic al GP1a, P-450, $P2Y_{12}$, GP IIIa, prin factorii celulari (creșterea activității ADP, accelerarea turnoverului plachetar, etc.) și prin factorii clinici (subdozare, absorbție deficitară, SCA, diabet, etc.) (fig. 2).

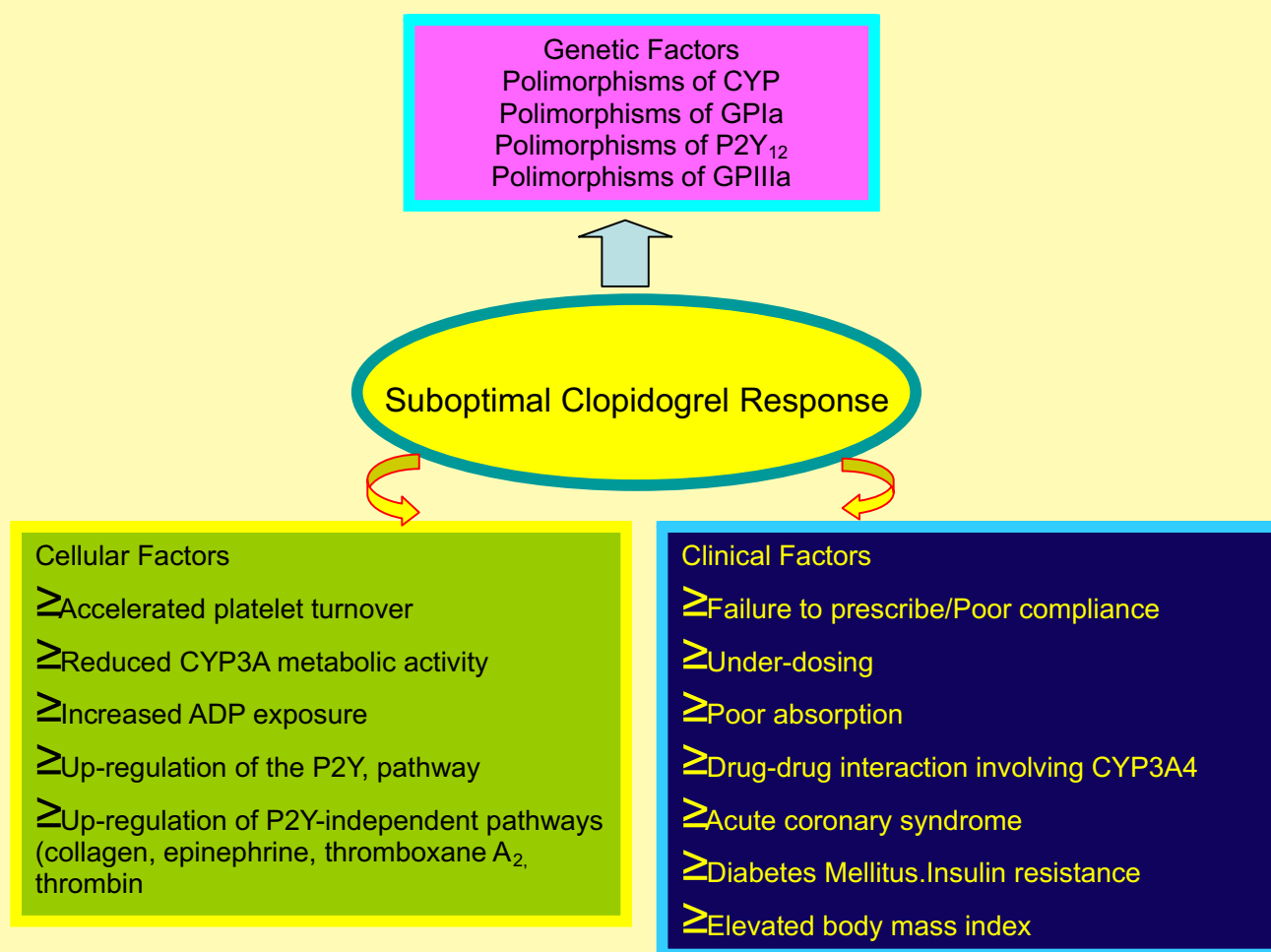


Fig. 2– Factorii responsabili pentru răspunsul suboptimal la clopidogrel

Există medicamente care interacționează cu clopidogrelul și determină rezistența asupra funcției plachetare:

1. Statinele lipofilice (atorvastatina și simvastatina) care sunt metabolizate prin CYP3A4 ca și clopidogrelul pot induce rezistența prin acțiune competitivă (trialul CHAR(SMA), MITRA PLUS) ;
2. Inhibitorii pompei de protoni datorită interferenței în metabolizare prin citocromul P-450(CYP2C19) cu clopidogrelul pot determina rezistența la clopidogrel (trialul OCLA) ;
3. Blocanții canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) considerați inhibitori ai CYP3A4 pot induce rezistență la clopidogrel prin mecanism de interacțiune competitivă ;
4. Antibioticele (eritromicina) pot avea efect minim de rezistență la clopidogrel prin mecanism competitiv asupra CYP3A4.

Implicații clinice

În numeroase studii clinice sunt relevante implicațiile clinice ale rezistenței la clopidogrel în special în SCA, tromboza în stent, restenoza în stent etc. și efectele acestui proces sunt evaluate prin complicațiile lor majore (« event rate ») (ta bel 1).

Tabel 1 a Trialuri clinice randomizate referitoare la rezistența la clopidogrel

Study (year)	Subjevcts (n,% Female, Mean Age)	Treatment Arms	Mean Follow-Up Period	Primary End Point as Reported	RRR (95%CI), P	Event Rate (%)
CLARITY TIMI28 (2005) ⁶⁸	Acute STEMI(<12 hours);Rx Lysis, ASAheparin (3491,19,7,57 years)	Clopidogrel 300 mg bolus,75 mg once daily vs placebo	3.5 d	Occluded infarct-related artery, death, MI prior to angiography (odds reduction of end point, 36%; 95% CI,24 to 47; P<0,001)	30.9	15 21.7
COMMIT (CCS-2) (2005) ⁷⁰	Suspected acute MI; Rx Lysis 54%,heparin (45852,28,61 years)	Clopidogrel (no bolus) 75 mg once daily + ASA 162 mg once daily vs placebo+ASA 162 mg once daily	Discharge date or 28 d	Death, reinfarction, CVA (all-cause mortality RRR,7% [1 to 13]; p=0,03)	9.0(3.0 to 14.0), P=0.002	9.2 1.01
PCI-CURE (2001) ⁷²	Acute coronary syndrome on PCI (2658,30.2%,61.5 years)	Clopidogrel 300 mg bolus,75 mg once daily+ASA 75 to 325 mg vs placebo+ASA 75 to 325 mg	8 m	Cardiovascular death, MI, urgent target vessel revascularization (<30 days) (RR;0.70;95% CI,0.50 to 0.07; P=0.03)	30.0	4.5 6.4
CHARISMA (2006) ⁷⁴	Clinically evident CAD or multiple risk factors (15 603,29,8%,64 years)	Clopidogrel 75 mg+ASA 75 to 162 mg vs placebo+ASA 75 to 162 mg	28 m ⁺	Cardiovascular death, MI, CVA (RR,0.93;95% CI,0.83 to 1.05; p=0.22)	7.0	6.8 7.3

Studii recente prezintă **implicațiile clinice** ale variabilității răspunsului individual la clopidogrel prin complicațiile majore ale acestui proces : tromboza în stent (CREST), ischemia reziduală post PCI (EXCELSIOR), infarctul miocardic periprocedural (CLEAR PLATELES,b).

Dozele variabile de clopidogrel sunt capitolul cel mai controversat, iar numeroase studii clinice (ARMYDA-2,4,5; CURRENT/OASIS, ALBION, OPTIMUS, ISAR-CHOICE TROTON-TIMI38 etc.) confirmă utilizarea dozei inițiale 300-600 mg clopidogrel, iar tratamentul de întreținere 75-150 mg.

În Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardiovasculare al Armatei n anul 2008 au fost efectuate 3200 proceduri de explorare angiografică și hemodinamică (tabel 2) iar medicația antiplachetară a fost distribuită pe afecțiuni (table nr 3)

Coronarografii	2102 p(65,6%)
Arteriografii	963 p (30,2%)
Cateterism (copii+adulti)	135 p (4,2%)
TOTAL	3200 p
Tratament interventional - 670 p (20,9%)	

Tabel 2 e Evaluare angiografică (2008)

Clopidogrel: 300 mg	75 mg
Aspirina : 75-150 mg	
☞ PCI	565 p (84,3%)
☞ PTA	64 p (9,5%)
☞ Stent Ao	4 p (0,6%)
☞ Congenitali	
☞ Amplatzer (DSA)	22 p (3,3%)
☞ Septostomii	4 p (0,6%)
☞ PCA	8 p (1,2%)
☞ Dilatație Ao+AP	3 p (0,5%)

Tabel 3 e Administrarea clopidogrelului post evaluare angiografică n funcție de afecțiuni

Din datele prezentate anterior rezultaă importanța majoră a identificării rezistenței la tratamentul antiplachetar pentru aplicarea unei alternative terapeutice l acești pacienți care au absolută nevoie de acest tip de medicație.

Concluzii

- ☐ Rezistența la clopidogrel este o entitate clinică complexă și trebuie evaluată prin parametri de agregare plachetară predecizională având în vedere complicațiile majore ale acestui tratament;
- ☐ Definiția rezistenței la clopidogrel este încă controversată și i necesită studii viitoare pentru standardizare, iar determinarea funcției plachetare reprezintă o eră nouă n individualizarea tratamentului antitrombotic.

Bibliografie selectivă. 1.Evans D.J.W. *Circulation* 2009,119,1,116-121); 2.Meadows TA, *Circulation* 2007,100,1261-1275; 3.Angellio D.J. *JACC-2007*, 49,14,1505-1516 ; 4.Meadows T, *Circ. res.* 2007,100,1261-75 ; 5.Angellio D, *JACC-2007*,49,1505-1516; 6. Husted S, *EHJ*, 2009, 11, suppl A

Diagnosticul de laborator al rezistenței la tratamentul cu Aspirină și Clopidogrel

Dr. Valentina Uscătescu, Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie
și Transplant Medular “Stefan Berceanu”

Plachetele au rol fundamental în aterogeneză și în apariția complicațiilor ischemice. În condiții fiziologice, plachetele nu interacționează cu peretele vascular. Înjurii în intima vasculară dezorganizează proprietățile antitrombotice endoteliale și expune sângele la moleculele adezive subendoteliale. Adezivitatea plachetară la peretele vascular lezat și agregarea mediată de TxA_2 , ADP și GPIIb/IIIa sunt primii pași în hemostază și tromboză.

Aspirina piedice ireversibil agregarea plachetară prin inhibarea sintezei de tromboxan A_2 (fig.2), reducând formarea trombului pe suprafețele lezate ale peretelui arterial; reduce generarea de trombină; reduce activarea FXIII; la doze mari, duce la fibrinoliză. Efectul antiplachetar depinde de polimorfismul genetic, cum ar fi mutația FXIII (Leu33Probeta3-integrina sau Val34Leu).

Clopidogrelul este un inhibitor selectiv și ireversibil al agregării la ADP, inhibând formarea de trombus plachetar (fig.1). Răspunsul la Clopidogrel depinde de polimorfismul genetic a receptorilor membranari plachetari.

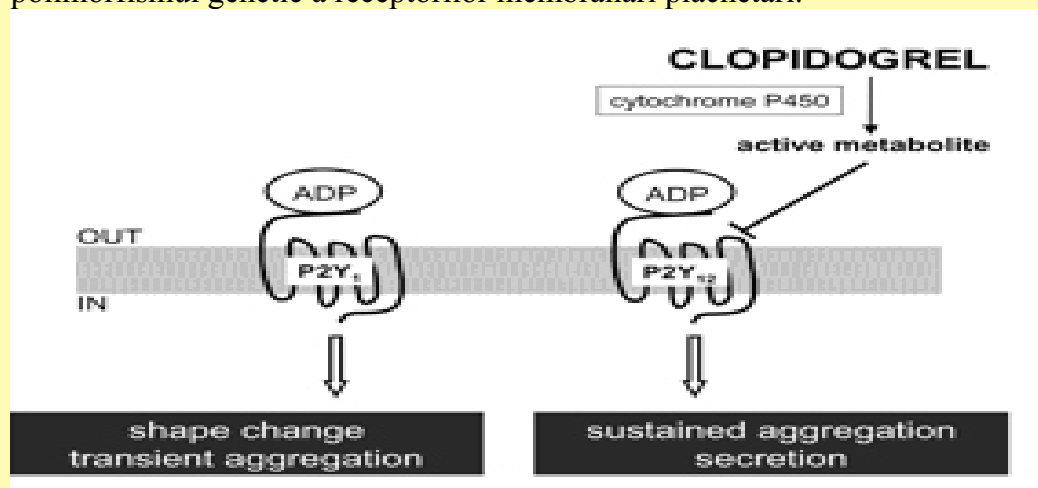


Fig. 1 Mecanismul antiagregant al clopidogrelului (După Marco Cattaneo [2] From Unità di Ematologia e Trombosi, Ospedale San Paolo, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano).

Răspunsul antitrombotic, atât la aspirină cât și la tienopiridine, se poate studia în laborator în modalități diferite: **1. agregometrie plachetară; 2. PFA 100; 3. TEG 5000 (trombelastografie); 4. Flow Cytometrie (studiul funcțional al plachetelor); 5. Analiza genetica a receptorilor membranari plachetari ; 6. ELISA - stress oxidativ.**

Agregometria plachetară, (CHRONO-LOG CORPORATION), protocol descris de Born, determină agregarea turbimetrică, cu măsurarea simultană a eliberării de ATP, folosind un spectrofotometru cu lungime de undă fixă. O rază de lumină în infraroșu traversează cuva ce conține proba de lucru și o alta traversează cuva de "referință". Se adaugă agoniștii și se măsoară lumina lăsată să treacă prin plasma turbidă. Cantitatea de lumină transmisă crește proporțional cu creșterea agregării plachetare și se poate anscire grafic. Sistemul folosește **optical parametric analysis (OPA)**. Testul se numește **Rapid Platelet Function Assay (RPFA-ASA)** și rezultatele se exprimă în **Aspirin Resistance Unit (ARU)**.

PFA 100 (platelet function analysis) este un sistem care simulează in vitro o leziune vasculară. Se măsoară timpul necesar plachetelor pentru a ocluziona o apertură construită într-o membrană tapetată cu agoniștii de lucru. Se urmăresc agregarea și adeziunea trombocitelor la collagen/ epinefrină (pentru defecte trombocitare intrinseci, boala von Willebrand și expunerea la antiagregante) și collagen/ADP (pentru a preciza dacă rezultatul anormal la primul test este datorat expunerii la antiagregante). Prin această metodă, conform studiilor lui Gum & colab, 9.5% dintre pacienți sunt aspirin rezistenți.

Trombelastograma (TEG) imaginată și realizată de Hartert, folosește înregistrarea fotografică a formării cheagului și a calității lui fizice în funcție de timp. Hartert definește diagrama (trombelastograma) prin 3 valori: timpul de reacție sau de latență r ; viteza de coagulare k ; elasticitatea maximală Emx (fig.2).

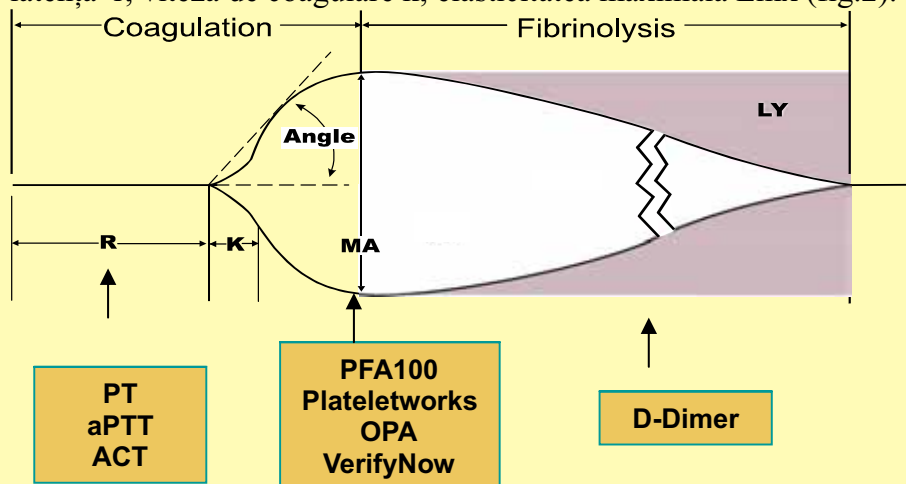


Fig. 2 Trombelastograma; PFA-100 : platelet function analysis; OPA: optical parametric amplification; ACT: activated coagulation time; PT: timpul de protrombină; aPTT: timpul parțial de tromboplastină activat; VerifyNow și Plateletworks sunt sisteme de măsurare a răspunsului individual la medicamentele antiplachetare;

TEG poate oferi un algoritm clar în evaluarea tulburărilor de coagulare (fig.3)

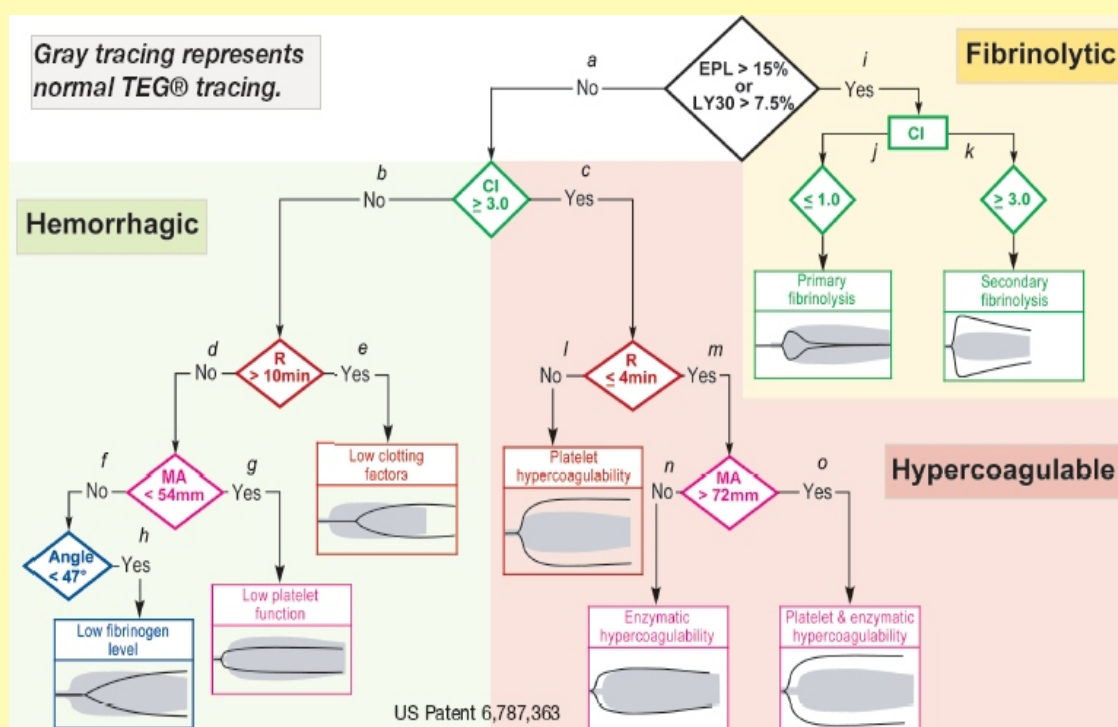


Fig. 3 Modificările TEG tulburările de coagulare

Metoda ELISA poate determina Tx_{B2}, metabolitul stabil alTx_{A2} și stressul oxidativ,evaluat prin prostaglandinele bioactive tip PGF₂ like, care amplifică răspunsul plachetelor la agoniști. Ele sunt produse din acidul arahidonic via peroxidarea lipidică și sunt rezultatul acțiunii radicalilor liber deoxigen asupra membranele celulare și a particulelor LDL.

Rezistența la clopidogrel se definește, din punct de vedere al testelor de laborator prin diferența agregometrică absolută între nivelul de bază și post-tratament ≤ 10% la testul la ADP, atât la 5, ct și la 20 μmol/L;

Rezistența la aspirină se definește, din punct de vedere al testelor de laborator, prin minimum 2 din 3 teste pozitive: răspunsul la 0.5mg/ml acid arahidonic (induce agregarea plachetelor ≥20%); prin răspunsul la 5ol/L ADP (induce agregarea plachetelor ≥70%); RPFA-ASA ARU ≥ 550;

Reactivitatea crescută plachetară se corelează cu creătrea evenimentelor cardio.vasculare (fig 3)

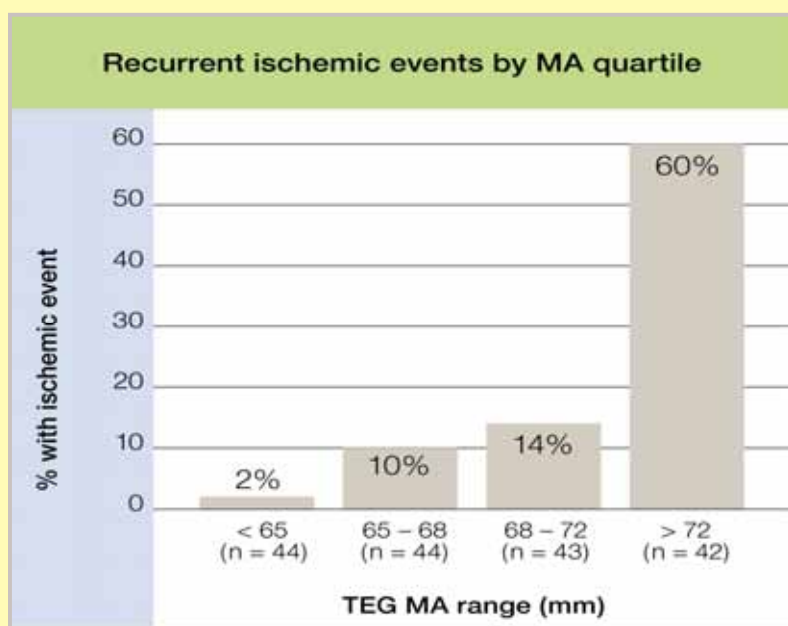


Fig. 3 Evenimentele ischemice după stentare în relație cu reactivitatea plachetară evaluată prin trombelastogramă (Gurbel et al. □ *Platelet Reactivity in Patients and Recurrent Events Post-Stenting* ≤ *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1820-1826)

Evaluarea funcției plachetare rămâne o provocare în practica de zi cu zi, cu implicații clinice importante și ar trebui să fie individualizată pentru fiecare pacient, în raport cu propriul său martor preterapeutic.

Soluții terapeutice ale rezistenței la Aspirină și Clopidogrel

Prof. Univ. Dr. Tiberiu Nanea, Clinica Medicală Caritas, Acad. N. Cajal, București

Soluțiile terapeutice ale rezistenței la aspirină și clopidogrel ar putea fi stratificate în 4 entități: **corectarea condițiilor clinice care pot induce rezistența, creșterea dozelor de aspirină sau clopidogrel, tratamentul combinat aspirină + clopidogrel și tratamentele alternative.**

Corectarea condițiilor clinice se referă la: interzicerea fumatului, controlul optim al glicemiei, colesterolului, tensiunii arteriale sau analiza interacțiunii cu alte medicamente. Este descrisă reducerea efectelor antiagregantelor orale la administrarea simultană de: antiinflamatoare neselective nonsteroidiene, inhibitorii selectivi de cicloxigenază 2, statine, inhibitori ai canalelor de calciu sau inhibitori ai pompei de protoni.

De asemenea, există studii care au demonstrat inhibiția incompletă a cicloxygenazei 1 de către aspirina cu absorbție intestinală. În figura 1 este reprezentat riscul de reinfarctizare la pacienții care au suferit un infarct miocardic și au utilizat droguri antiinflamatoare selective sau neselective.

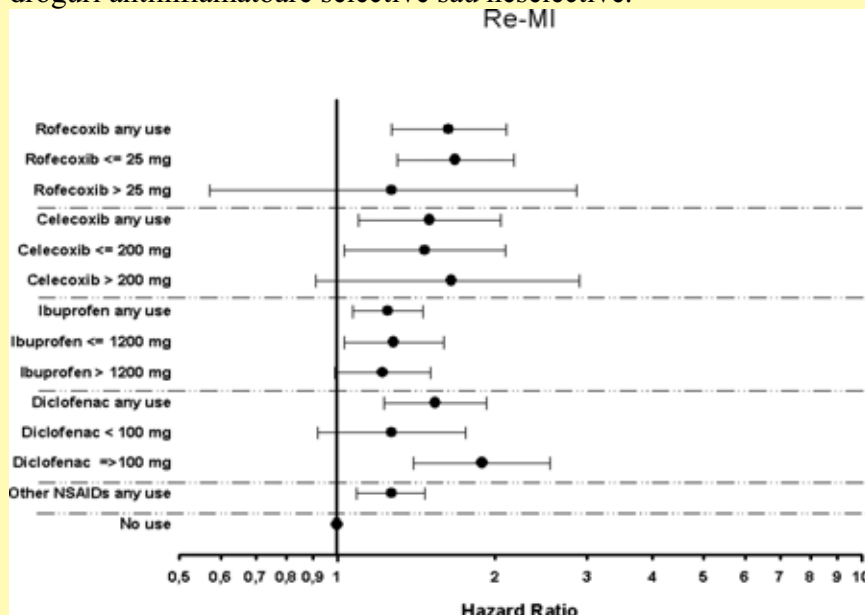


Fig. 1 Riscul de reinfarctizare (Re-MI) la administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (*Circulation*. 2006;113:2906-2913)

În privința creșterii dozelor de aspirină sau clopidogrel, studiile oferă informații benefice, deși nu întotdeauna dovedite, asupra reducerii riscurilor cardiovasculare. În trialul BRAVO (1), la subiecții care au utilizat doze mai mari de aspirină (peste 162 mg/zi), riscul mortalității a fost semnificativ mai redus (1,7%) față de lotul care a utilizat doze de aspirină mai mici (între 75-162 mg/zi), unde rata deceselor a fost de 2,8 %. Totuși, frecvența sângerărilor sau necesitatea administrării de transfuzii au fost mai mari la cei care au utilizat doze crescute de aspirină (fig.2)

Fig. 2. Rata evenimentelor cardiovasculare și a sângerărilor în funcție de doza de aspirină

BRAVO STUDY			
(Blockade of the IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion)			
Outcomes by Aspirin Dose in Placebo Study Drug Patients			
	Low dose 75-162mg/d N=2410 %	Higher dose >162mg/d N=2179 %	
Primary end point	16.4	18.6	
Death, MI, stroke	6.2	6.1	
Death	2.8	1.7	
MI	2.0	2.1	
Stroke	2.1	2.8	
Urgent hospital care	9.5	10.6	
Urgent resuscitation	7.3	10.0	
Internal bleeding	2.4	3.3	
Any bleeding	11.1	15.4	
Transfusion	1.0	2.0	

TOPOL E et al CIRCULATION 2003;108

Ajustarea progresivă a dozelor de clopidogrel s-a asociat cu scăderea funcției trombogenetice a trombocitelor (2) (fig.3).

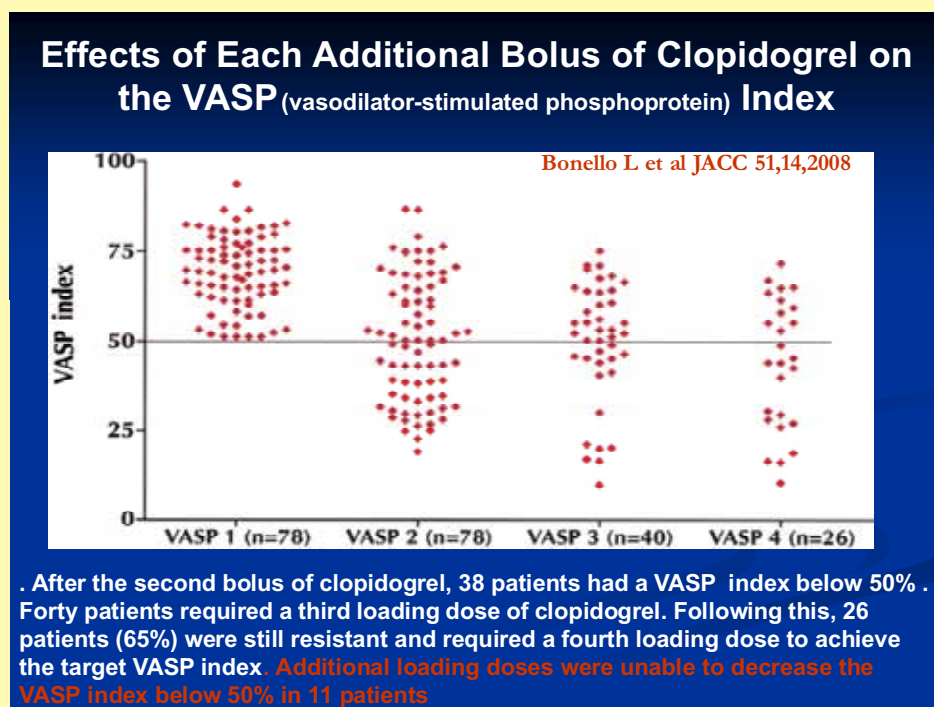


Fig. 3 Efectul creșterii dozelor de clopidogrel asupra funcției trombogenetice a trombocitelor

Rata evenimentelor cardio-vasculare a fost semnificativ redusă, practic la 35 zile nu s-a înregistrat nici un episod negativ, așa cum rezultă din studiul realizat pe 222 pacienți care primit doze crescute de clopidogrel (VASP-grup) (2) (fig. 4).

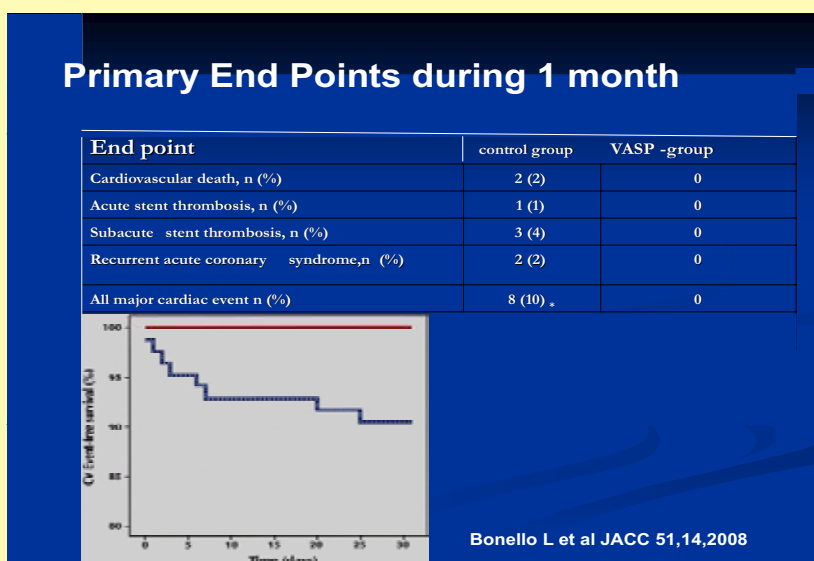


Fig 4. Evenimentele cardio/vasculare în funcție de doza de clopidogrel

De asemenea, studiul CAPRIE (3) arată o modestă superioritate a clopidogrelului în monoterapie față de aspirină asupra reducerii evenimentelor cardio-vasculare.

Efectele benefice au fost înregistrate de trialurile care au folosit în tratament **asocierea aspirinei cu clopidogrelul** față de monoterapie, deși riscurile sângerărilor au fost mai mari (fig. 5).

Efficacy of Clopidogrel PLUS Aspirin in Selected Clinical Trials					
<i>Trial</i>	<i>Patient Population</i>	<i>Endpoint</i>	<i>Event Rate Combination (%)</i>	<i>Event Rate Monotherapy (%)</i>	<i>P</i>
CHARISMA	CAD	CV death, MI, or CVA at 28 months	6.8	7.3	.22
MATCH	CVA	CVA, MI, CV death, or CV hospitalization at 18 months	15.7	16.7*	.244
CLARITY	STEMI	Occlusion, death, or recurrent MI at 8 days	15	21.7	<.001
CURE	NSTEMI	CV death, MI, or CVA at 12 months	9.3	11.4	<.001
PCI-CURE	NSTEMI with PCI	CV death or MI at 8 months	8.8	12.6	.002
CREDO	PCI	Death, MI, or CVA at 12 months	8.5	11.5	.02

The Journal of the American Board of Family Medicine 22 (1): 51-56(2009)

Fig. 5 Efectele asocierii aspirinei cu clopidogrelul asupra evenimentelor cardio-vasculare și a sângerărilor (The Journal of the American Board of Family Medicine 22 (1): 51-56(2009))

Există numeroase **medicamente**, multe în cercetare, utilizate ca **alternative la rezistența la aspirină sau clopidogrel** (4). Cele mai multe studii le are **prasugrelul**, un derivat tienopiridinic asemănător clopidogrelului. Prasugrelul prezintă un metabolit activ, care este generat mai rapid în circulație și realizează concentrații sanguine mai ridicate decât clopidogrelul, fiind superior acestuia în reducerea mortalității, reinfarctizării sau a accidentelor vasculare cerebrale, așa cum arată studiul JUMBO-TIMI 26 (6).

Un studiu recent condus de Wiscort și col (5) a arătat că prasugrelul este superior clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute în privința reducerii evenimentelor cardio-vasculare ulterioare, deși rata sângerărilor a fost mai mare la prasugrel (fig. 6)

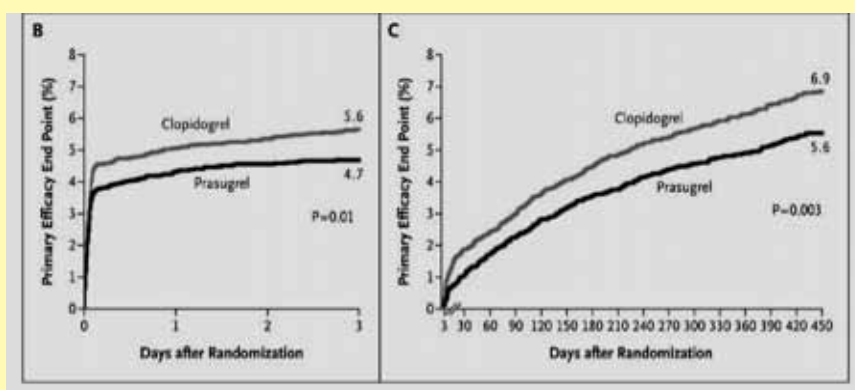


Fig. 6 Comparație prasugrel- clopidogrel în prevenția evenimentelor cardio-vasculare
(Wiscort S et al NEJM 2007; 14: 357)

Un alt antiagregant plachetar este cangrenor, un derivat non-tienopiridinic care inhibă receptorii P_2Y_{12} pentru ADP (7) și care a dovedit efect inhibitor asupra trombocitelor. Drogul este încă în investigații.

Triflusalul este un drog antiplachetar asemănător cu aspirina, inhibând ireversibil cicloxigenaza și blocând sinteza de TxA_2 . În plus, prin metabolitul său, acidul 2 hidroxi-4-trifluorometilbenzoic, inhibă fosfodiesteraza și degradarea AMP-ului ciclic și a GMP-ului ciclic, din plachete, blocând acțiunea de agregare mediată de calciu. Într-un studiu ce a cuprins 2275 pacienți cu infarct miocardic (8), triflusalul s-a dovedit superior aspirinei în reducerea incidenței mortalității, infarctului miocardic non-fatal și a accidentelor vasculare cerebrale iar riscul de sângerare a fost mai scăzut la triflusal (fig. 7).

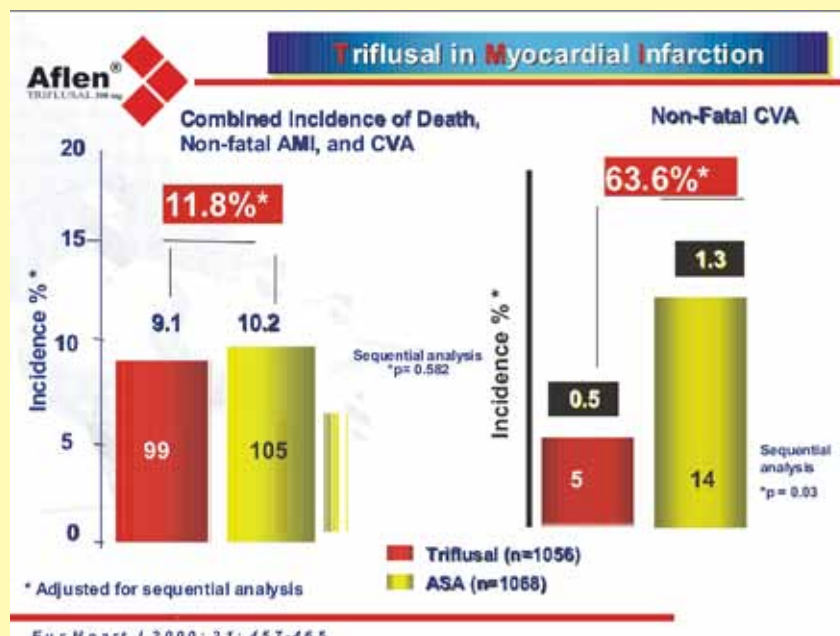


Fig. 7 Efectele triflusalului vs aspirina asupra evenimentelor cardio-vasculare (EHJ 2000; 21: 457-465)

Triflusalul poate fi asociat și cu anticoagulantele orale. Într-un studiu (9) asocierea triflusalului cu acenocumarolul la pacienți cu fibrilație atrială sau stenoză mitrală a redus semnificativ riscul de deces, accident vascular cerebral non-fatal sau accident vascular tranzitor (fig 8).

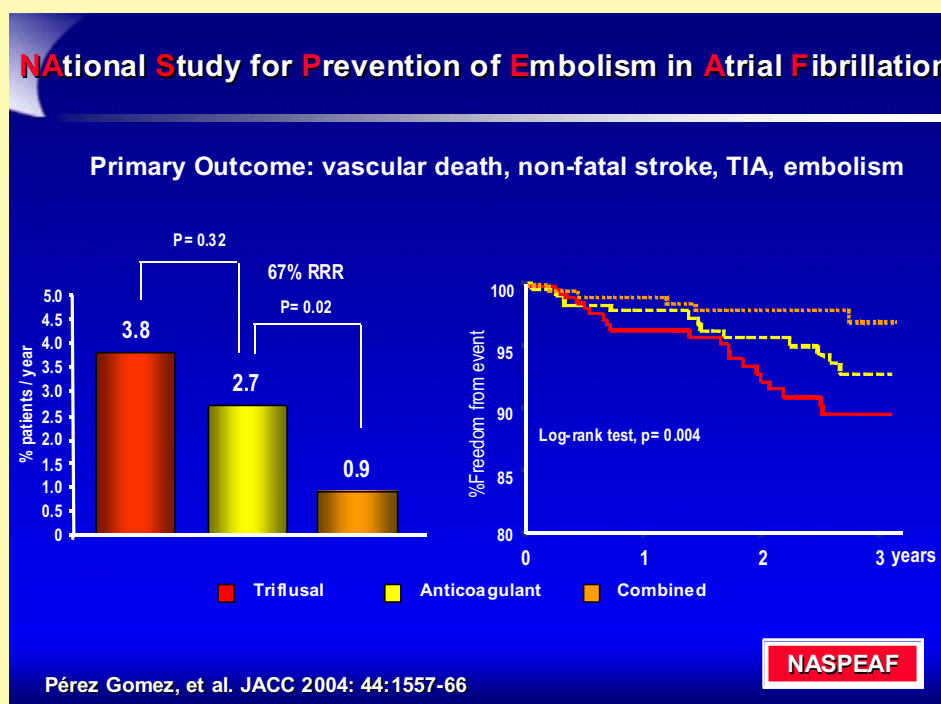


Fig.8 Asocierea triflusal cu anticoagulate orale

Utilizarea pe scară atât de largă a antiagregantelor plachetare în patologia cardio-vasculară impune măsuri imediate pentru identificarea rezistenței la acest tratament și pentru adoptarea unei alternative terapeutice.

Astfel ar fi necesare standardizarea celor mai sensibile și specifice teste de diagnostic al rezistenței la tratamentul antiplachetar și determinarea de rutină a activității plachetare.

Elaborarea unui ghid pentru diagnosticul și managementul rezistenței la tratamentul antiplachetar ar completa arsenalul terapeutic de prevenție primară și secundară a accidentelor aterotrombotice.

Bibliografie selectivă. 1. Topol E et al *Circulation* 2005; 108; 2. Bonello L et al *JACC* 2008; 51. 3. CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 1996; 348. 4. Wang H.T et al. *Eur Heart J* 2007; 27. 5. Wiscort S et al *NEJM* 2007; 14. 6. Wiviatt S.D. et al *Circulation* 2005; 111. 7. Fugate S.E. et al *Ann Pharmacotherapz* 2006; 40. 8. *Eur Heart J* 2000; 21. 9. Comez P et al *JACC*; 2004; 44

Frecvența ventriculară 109/min. BRD major. Diagnostic diferențial : ritm sinusal sau flutter atrial cu blocaj 2:1 sau tahicardie atrială cu bloc 2:1. În V1 - unda P precede complexul QRS larg cu aspect de BRD major; poate crea imaginea ritmului sinusal, dar se observă unda imediat post complex QRS (posibil de interpretat ca făcând parte chiar din complexul QRS) precum și lipsa undelor P clare în derivațiile bipolare. Alura atrială 229/min - propune dg. diferențial între tahicardia atrială și flutterul atrial (sub incidența medicației poate scădea frecvența reintrării atriale de tip flutter tipic) - mai ales datorită complexelor negative în DII, DIII, aVF, cu bloc 2:1.

Având în vedere patologia pacientului : pentalogie Fallot operată, frecvența atrială și aspectul undelor atriale morfologic, se concluzionează:

- tahicardie atrială prin macroreintrare (postoperator) cu bloc 2:1, BRD major, HVD.

Se sugerează compresie de sinus carotidian, pentru a vedea mai bine morfologia undelor atriale și studiu electrofiziologic - mapping atrial.

Traseu interpretat de Dr. Radu Ciudin, Institutul de Boli Cardio-vasculare de Urgență *CC Iliescu*

Colectivul de redacție:

Redactor șef: Ioan Tiberiu Nanea

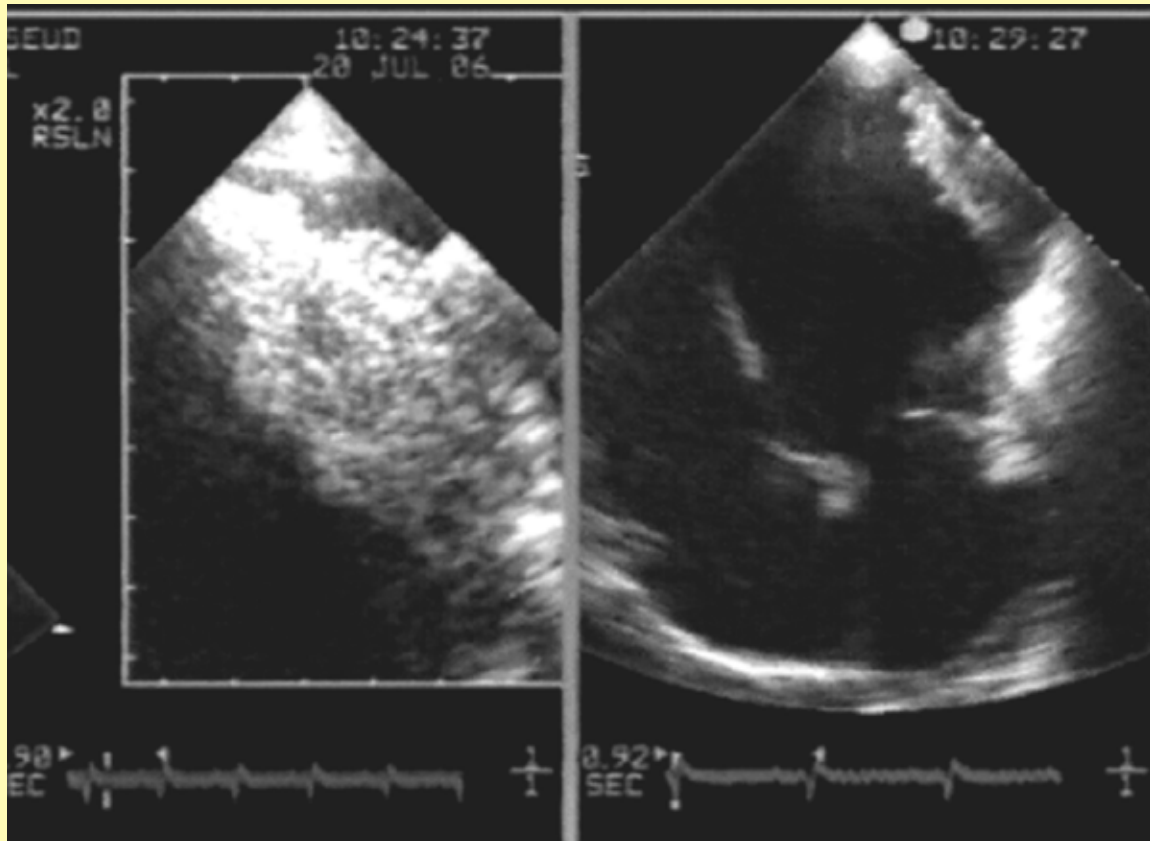
Redactori adjuncți: Radu Ciudin

Gabriela Silvia Gheorghe

Adrian Mereuță

Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe

ECHO- BLITZ



Ecografie transtoracică, secțiune apicală 4 camere (caseta din stânga reprezintă imaginea mărită la nivelul peretelui lateral al VS, 1/3 apicala) la un pacient cu infarct miocardic vechi și insuficiență cardiacă clasa a IV-a NYHA.

Colecția Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Răspunsurile se primesc până la data de 25 mai 2009, pe adresa de mail : filialabucsrc@yahoo.com.

NB Vor fi premiați cei care, pe parcursul unui an, vor da cele mai multe răspunsuri corecte (minimum 6).