

Terapia antitrombotică – aspecte noi în sindromul coronarian acut fără elevarea segmentului ST

A. Carauș, L. Popescu

Institutul de Cardiologie, Chișinău

New Antitrombotic Aspects in Patients with a non-ST – Elevation Acute Coronary Syndrome

Antitrombotic therapy is a cornerstone in the treatment of non-ST – segment elevation in acute coronary syndromes, as demonstrated in numerous clinical trials. Long-term oral antiplatelet therapy targeting specific platelet activation pathways has shown significant long-term benefits, whereas the use of antotrombin is limited to the treatment of acute cases. Despite the proven efficacy of long-term dual oral antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, there remains the problem of considerable residual morbidity and mortality. This may be partly due to incomplete inhibition of platelet activation with current agents and/or lack of long-term anticoagulant therapy. Improvements in patient outcomes could be achieved by developing agents that inhibit other platelet activation pathways or by adding new anticoagulants such as oral anti-IIa or anti-Xa agents for a prolonged period of time after the acute event. This review describes the rationale behind the current trials using new antitrombotic agents and reports on their present status.

Key words: non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, antiplatelet agents.

Новые аспекты антиромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST

Антиромботическая терапия является краеугольным камнем в лечении острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST. К сожалению, несмотря на определенные успехи при использовании аспирина и клопидогреля, заболеваемость и смертность у этой категории больных остаются высокими. Это, скорее всего, является следствием неполного блокирования плакетарной активации. Улучшить эту ситуацию могут новые антикоагулянты, которые ингибируют другие пути активации тромбоцитов, к примеру, пероральные анти-IIa или анти-Xa фактор. В этом обзоре представлены новейшие данные, касающиеся этой серьезной проблемы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты.

Introducere

Sindromul coronarian acut fără elevarea segmentului ST, care include angina instabilă și infarctul miocardic fără elevarea segmentului ST, este o problemă majoră de sănătate publică. Mecanismul fiziopatologic primar, responsabil pentru manifestările clinice ale SCA fără elevarea segmentului ST, include formarea trombusului plachetar care se dezvoltă ca răspuns al injuriei vasculare (ruptura plăcii de aterom sau eroziunea endoteliului). Managementul curent al SCA constă în administrarea agenților antiplachetari și a anticoagulantelor, proceduri de revascularizare (la majoritatea pacienților) și tratamentul cu agenții antiplachetari de durată, la fel ca și statinele și inhibitorii angiotensinei. În pofida terapiei medicamentoase și procedurilor de revascularizare utilizate, morbiditatea și mortalitatea reziduală acută și de durată, asociată cu SCA fără elevarea segmentului ST, rămân înalte [1-11]. De exemplu, în trialul PCI-clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea recurențelor (PCI-CURE), incidența de deces sau de infarct miocardic la pacienții tratați cu aspirină, în primul an după stentare, a constituit 11,7%, spre deosebire de 8,7% dintre pacienți – la aspirină cu clopidogrel [11]. Diversi factori participă la crearea riscului rezidual în evenimentele ischemice: în primul rând, aspirina și antagoniștii P₂ Y₁₂ ADP, fiecare dintre ei blochează numai o cale de agregare plachetară, care conduce la evenimente trombotice, dar nu inhibă căile stimulate de alți activatori plachetari, așa ca trombina. Trombina este cel mai potent activator plachetar [12, 13] și are efect stimulator asupra agregării și trombozei

continue, chiar la administrarea aspirinei și a antagoniștilor de receptori ADP, astfel ducând la evenimente ischemice acute. În al doilea rând, răspunsul pacientului este variabil la terapia cu aspirină sau cu antagoniștii de receptori P₂ Y₁₂ ADP, în acest mod limitând terapia antiplachetară curentă [14-18]. În al treilea rând, nu se utilizează de rutină tratamentul de durată, cu agenții care inhibă sinteza și activarea trombinei, chiar după evenimentele acute. În al patrulea rând, terapia cu hipolipemiente nu previne complet progresia leziunii aterosclerotice sau generarea unei leziuni noi. Cu toate acestea, procedurile de revascularizare sunt eficiente în restabilirea sau în ameliorarea perfuziei miocardului și a simptomelor clinice, dar nu interferează cu procesul de tromboză ca mecanism fiziopatologic presupus. În final, datele din registru indică că utilizarea de durată a terapiei antiplachetare și a altor remedii demonstrate pentru prevenția secundară a SCA este suboptimă.

În această trecere în revistă sunt reflectate cele mai noi date clinice privind terapia cu inhibitorii de receptori ai trombinei PAR-1 și alte anticoagulante moderne.

Fiziopatologia sindromului coronarian acut fără elevarea segmentului ST

Manifestarea acută a SCA fără elevarea segmentului ST apare în rezultatul rupturii plăcii de aterom sau al eroziunii endoteliului, al activării agregării plachetare, consecința fiind formarea trombusului plachetar cu încetinirea fluxului sangvin și dezvoltarea ischemiei [19, 20]. Trombusul plachetar este stabilizat de fibrele de fibrină, formate din fibrinogen convertit în fibrină (fig. 1). Astfel, scopul terapiei medica-

mentoase este a preveni tromboza plachetară prin utilizarea agenților antiplachetari și inhibiția formării fibrelor de fibrină prin administrarea anticoagulantelor.

Ruptura plăcii de aterom sau eroziunea stratului endotelial expune sângele la tromboza subendotelială, care duce ulterior la adezia plachetară și formarea stratului plachetar în locul injuriei. Adezia plachetară este activată de agoniști multipli: trombina, ADP și tromboxanul A₂ (T_xA₂). Trombina este cel mai potent agonist plachetar, fiind activată de concentrații subnanomolare [13]. Astfel, trombina este activator natural al trombocitelor prin receptori 1 activați de proteaze (PAR1), în timp ce ADP-ul și tromboxanul A₂ (T_xA₂) activează plachetele prin receptori P₂Y₁₂ și TPD, respectiv [21, 22]. Interacțiunea acestor agoniști cu receptorii respectivi induce modificările în funcția plachetară, incluzând secreția agoniștilor plachetari, a mediatorilor proinflamatori, activarea receptorilor GPIIb/IIIa și agregarea plachetară. Plachetele activate servesc drept suprafață pentru asamblarea și expresia complexului de *tenase* care accelerează formarea factorului X_a și a complexului protrombinase. Asamblarea în aceste

condiții a tenasei este decisivă pentru continuarea reacțiilor catalitice care se finalizează cu formarea trombinei (fig. 1). În final, fibrele de fibrină sunt generate prin conversiunea fibrinogenului în fibrină.

Terapia antitrombotică în SCA fără elevarea segmentului ST

Având drept bază fiziopatologia SCA, scopul primar al terapiei antitrombotice constă în prevenirea formării și a propagării trombusului plachetar, inhibiția trombusului mediat de fibrină – scop secundar (fig. 1).

Terapia antiplachetară

Aspirina

Aspirina acționează prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei plachetare secundar acetilării sale, în consecință oprește producția de tromboxan A₂ (T_xA₂) [22] plachetar, atenuând activarea plachetară mediată de T_xA₂. Cu toate acestea, deoarece aspirina blochează numai calea T_xA₂, activarea plachetară, cu formarea trombusului plachetar și a embolusului, consecutiv se produce și pe altă cale. De aceea efectul final al aspirinei este un efect antiagregant care domină net asupra efectului proagregant, care rămâne minor.

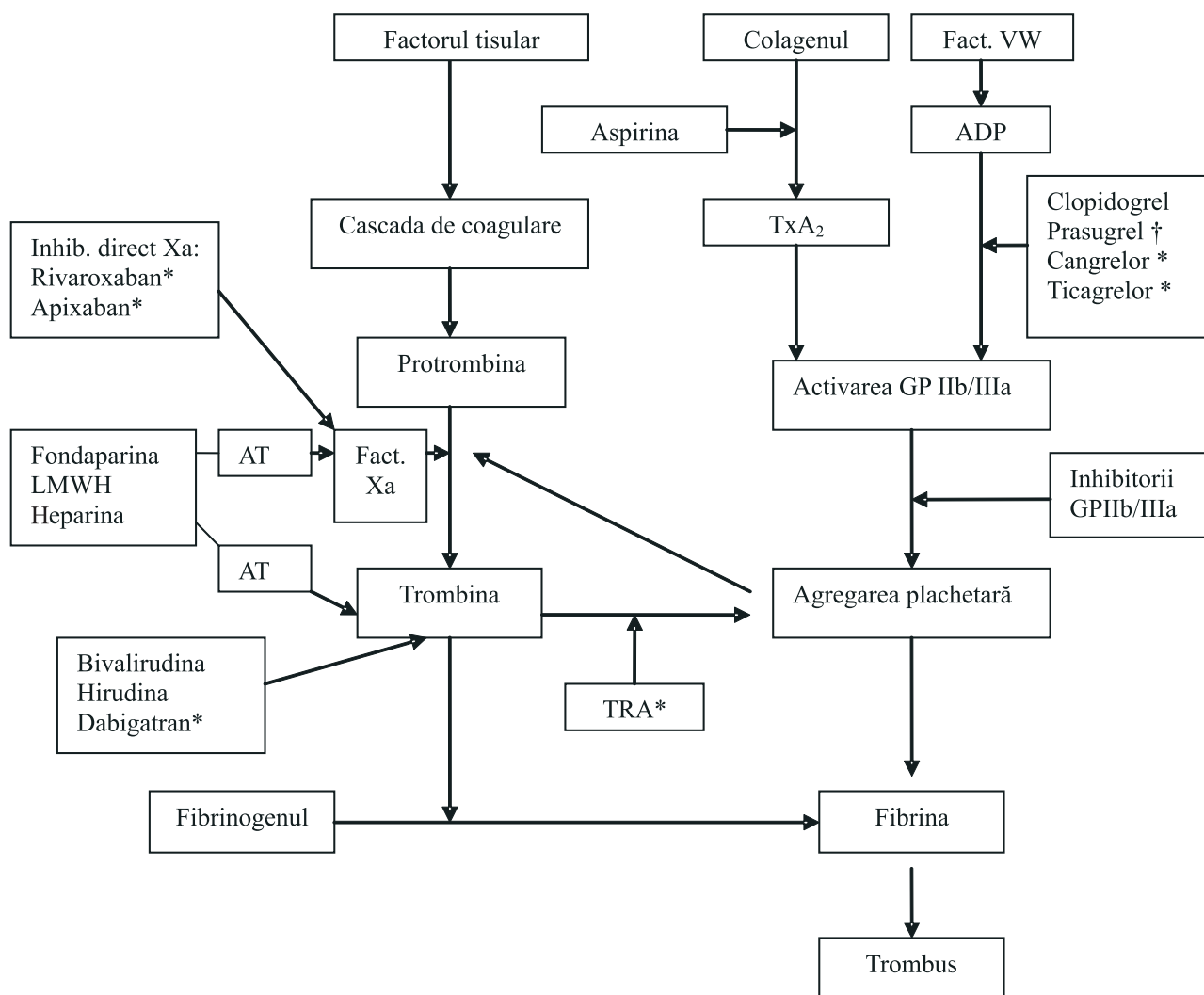


Fig. 1. Cascada de coagulare, căile de activare plachetară și țintele agenților antitrombotici.

Prezentare simplificată a cascadei de coagulare și căile de activare plachetară împreună cu agenții antitrombotici: AT – antitrombina; LMWH – heparina fracționată; TRA – antagonistul receptorilor trombinici; TA2 – tromboxanul A2; VWF – factorul Von Willebrandt; * – agenți în faza a III de cercetare; † – agenți recent aprobați.

Antagoniști de receptori P₂Y₁₂ADP

Antagoniștii de receptori P₂Y₁₂ADP inhibă activarea plachetară indusă de ADP prin fixarea receptorilor P₂Y₁₂ADP cu plachetele. Inhibitorii de receptori P₂Y₁₂ADP includ ticlopidină, clopidogrel și prasugrel; sunt proremedii, ulterior fiind convertiți în metaboliți activi, spre deosebire de AZD 6140 și de cangre care sunt remedii active și nu necesită metabolizare (Tabelul 1).

Ticlopidina și clopidogrelul sunt prezente în rețeaua farmaceutică de mulți ani, pe când prasugrelul este recent aprobat de autoritățile europene, iar AZD 6140 și cangrele sunt în faza a III-a de cercetare. Similar aspirinei, antagoniștii ADP au o limită de utilizare, din cauza inabilității de a stopa activarea plachetară și tromboza intravasculară ulterioară, ca răspuns la alți agoniști decât ADP.

Evidența clinică primară privitor beneficiul utilizării clopidogrelului în SCA a fost demonstrată în trialurile CURE [6] și PCI-CURE [11]. În trialul CURE, care a înrolat 12562 de pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST, s-a administrat placebo sau clopidogrel adițional aspirinei, pentru o perioadă de 12 luni [6]. Clopidogrelul a redus semnificativ punctele finale primare – decesul, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral (9,3 versus 11,4%; p < 0,001) [7]. Peste 30 de zile după randomizare, rata consecințelor primare a fost mai redusă în lotul tratat cu clopidogrel versus placebo (3,9 versus 4,8%; p < 0,007). Tratamentul cu clopidogrel însă s-a asociat cu complicații hemoragice majore (3,7 versus 2,7%; p = 0,001). Dintre pacienții care au fost supuși pontajului aortocoronarian, la a 5-a zi după intervenție, au întrerupt administrarea clopidogrelului din cauza hemoragiilor 9,6% versus 6,3%, la utilizarea placebo; p = 0,06 [6]. În trialul PCI-CURE, la pacienții supuși angioplastiei, pretratați cu clopidogrel timp de 10 zile, s-a redus semnificativ rata punctelor finale primare din deces cardiovascular, infarct miocardic sau prin revascularizare de urgență la 30 de zile după angioplastie (4,5 versus 6,4%; p = 0,03) [11]. Aceste rezultate demonstrează că suplimentarea aspirinei cu clopidogrel reduce riscul evenimentelor ischemice la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST. Cu toate acestea, morbiditatea și mortalitatea la pacienții tratați cu aspirină plus clopidogrel rămâne înaltă, riscul hemoragic este crescut comparativ cu aspirina.

Trialul TRITON, având drept scop evaluarea rezultatelor terapeutice la utilizarea inhibitorului plachetar prasugrel, a inclus pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST și cu infarct miocardic cu elevarea segmentului ST, programați pentru

angioplastie. Pacienții au fost randomizați pentru doze standard de clopidogrel sau doze de încărcare de 60 mg, urmate ulterior de doze constante de prasugrel [24]. Randomizarea terapiei a fost inițiată după prezentarea angiografică a patului coronarian. Punctele finale au fost decesul de cauze cardiovasculare, infarctul miocardic nonfatal sau accidentul vascular cerebral nonfatal la 1 an. Prasugrelul a fost superior clopidogrelului la supravegherea de peste 15 luni (9,9 versus 12,1%; p < 0,001). O reducere mai importantă a punctelor finale a fost obținută la 30% dintre pacienții cu diabet zaharat versus 19% din populația generală. În total 2,4% dintre pacienții care au administrat prasugrel au avut hemoragii majore versus 1,8% care au administrat clopidogrel (p = 0,03). Mult mai mulți pacienți tratați cu prasugrel au avut hemoragii fatale TIMI versus pacienții tratați cu clopidogrel (0,4 vs 0,1%; p = 0,002). Pacienții după pontaj aortocoronarian s-au prezentat cu risc hemoragic major TIMI evident mai mare la medicația cu prasugrel versus clopidogrel (13,4 versus 3,2%; p < 0,001) [4]. Din 12844 de pacienți la care a fost instalat cel puțin un stent, prasugrelul a redus semnificativ punctele finale primare (9,0 versus 11,1%; p = 0,019). Incidența trombozei intrastent a fost de 2 ori mai mică la prasugrel (1,13 versus 2,35%; p < 0,0001), în special la pacienții cu stenturi farmacologice (0,84 versus 2,34%; p < 0,0001) [26].

Terapia antiplachetară orală cu aspirină (în lipsa contraindicațiilor) și clopidogrel este recomandată la toți pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST, cu continuarea administrării clopidogrelului timp de 12 luni [26].

Inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa

Agregarea plachetelor activate mediată de fixarea receptorilor glicoproteici I Ib/IIIa pe molecule de fibrinogen se finalizează cu formarea trombusului plachetar [21, 22]. Prevenind interacțiunea receptorilor glicoproteici I Ib/IIIa cu fibrinogenul, inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa previn agregarea plachetară și formarea trombusului. Inhibitorii glicoproteici I Ib/IIIa disponibili sunt: eptifibatidul, tirofibanul, abciximabul. Eptifibatidul și tirofibanul sunt inhibitori competitivi, pe când abciximabul fixează receptorii glicoproteici I Ib/IIIa ireversibil [21].

O metaanaliză a 6 trialuri a evaluat eficiența inhibitorilor glicoproteici I Ib/IIIa la pacienții cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST, suplimentar medicației cu aspirină și cu heparină (în total 31402 pacienți), fiind demonstrată o reducere cu 9% a deceselor sau a infarctului miocardic la administrarea oteic I Ib/IIIa, în comparație cu placebo sau control (10,8 versus 11,8%; p = 0,015). De tratament au

Tabelul 1

Proprietățile antagoniștilor receptorilor P₂Y₁₂ADP

Agentul	Clasa	Modul de administrare	Metabolizarea	Tmax inhibiția plachetară	Reversibilitatea	T1/2
Ticlopidină	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	4 zile a	Ireversibil	N/A
Clopidogrel	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	2-6 ore b	Ireversibil	N/A
Prasugrel	Thienopiridina	Per os	Prodrug CYP450 mediat	1 oră c	Ireversibil	N/A
Cangrelor	Analogic ATP	i.v.	Nu este prodrug	30 min	Reversibil	3-5 min
Ticagrelor (AZD 6140)	Ciclopentilriazolopirimidin	Per os	Nu este prodrug	2 ore	Reversibil	12 ore

Notă: i.v. – intravenos; CYP450 – citocrom P450; a – la doza 500 mg; b – la doza 600 mg; c – la doza de încărcare 60 mg.

beneficiat toate subgrupurile în mod similar, fiind stratificate după risc, beneficiul fiind evident mai mare la pacienții cu risc foarte înalt.

Chiar și la doze de clopidogrel până la 600 mg, abximabulul s-a asociat cu o reducere semnificativă a cazurilor de deces, a infarctului miocardic sau a necesității de revascularizare de urgență la 30 de zile de la stentare intracoronariană sau terapie antitrombotică – studiul ISAR-REACT 2 care a inclus pacienți cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST cu risc înalt [27]. Rata hemoragiilor majore a fost mai înaltă la pacienții tratați cu inhibitorii glicoproteici IIb/IIIa (24 versus 1,4%; $p < 0,0001$), dar incidența hemoragiilor intracraniene a fost similară (0,09 versus 0,06%; $p = 0,40$). Ghidurile *Societății Europene de Cardiologie* recomandă inhibitorii glicoproteici IIb/IIIa în calitate de terapie inițială precoce numai la pacienții cu risc foarte înalt [26].

Tratamentul cu antitrombine

Se consideră rațională utilizarea primară a agenților antitrombinici în prevenirea formării fibrinei mediate de trombină care stabilizează trombusul plachetar.

Heparina nefracționată

Istoric s-a creat ca heparina nefracționată (HNF) să fie considerată standardul antitrombinei III. Heparina nefracționată este preparată din molecule de heparină care sunt heterogene cu respectarea masei moleculare. Efectul anticoagulant al HNF este datorat interacțiunii cu antitrombina III circulantă și cu trombina. Acest complex inhibă formarea trombinei atât direct cât și indirect, prin inhibarea unor proteaze ale ciclului de coagulare, în primul rând factorul X_a activat, și proteaze care catalizează generarea trombinei din protrombină [28, 29] (fig. 1). Cu toate acestea, deoarece moleculele mari de heparină se fixează nespecific cu proteinele și cu celulele plasmatiche, activitatea anticoagulantă a heparinelor nefracționate este imprevizibilă, și necesită monitorizare. Adicional, fixarea heparinelor nefracționate cu factorul plachetar IV de pe suprafața plachetelor poate rezulta cu trombocitopenie indusă de heparină. Aceste limite au dus la apariția remediilor alternative cu efect antitrombinic, așa cum sunt heparinele cu masă moleculară joasă, agenții antifactor X_a și inhibitorii direcți de trombină.

Diverse studii de calibr mic au evaluat eficiența heparinelor nefracționate la pacienții cu angină instabilă. O metaanaliză a acestor studii a demonstrat tendința favorabilă privind rezultatele la medicația cu aspirină plus heparină nefracționată versus aspirină, însă cu toate acestea n-a fost obținută o semnificație statistică [30].

Heparinele cu masă moleculară joasă (heparinele fracționate)

Heparinele fracționate sunt compuse din molecule de heparină cu masă moleculară joasă. Aceste molecule posedă un grad relativ scăzut de fixare cu celulele și cu proteinele plasmatiche. Heparinele fracționate posedă efect anticoagulant previzibil, timp de înjumătățire prelungit și o incidență mai joasă de trombocitopenie față de heparinele nefracționate [28, 29]. Similar heparinelor nefracționate, heparinele fracționate se fixează și activează antitrombina III, dar efectul inhibitoriu

al heparinelor fracționate asupra factorului X_a este mai mare decât asupra trombinei; în rezultat se produce o inhibiție mai mare a sintezei trombinei [28, 29].

Multiple studii au demonstrat eficiența și inofensivitatea enoxaparinei versus heparina nefracționată, dar rezultatele obținute au fost neconcludente. În 2 studii de calibr mare, la pacienții cu SCA fără supradenivelarea segmentului ST, enoxaparina utilizată nu s-a prezentat superioară heparinei: studiul SYNERGY [31] și studiul de la A la Z [32]. Cu toate acestea, o metaanaliză a 12 studii cu 49000 de pacienți cu infarct miocardic și cu segment ST elevat sau cu SCA fără elevarea segmentului ST, a constatat că decesul sau infarctul miocardic la 30 de zile s-au redus semnificativ cu enoxaparina vizavi de heparina nefracționată (9,8 versus 11,4%; $p < 0,001$). Hemoragii majore s-au semnalat preponderent în lotul cu enoxaparina (4,3 versus 3,4%; $p = 0,019$). Apreciind punctele finale – decesul, infarctul miocardic sau hemoragiile majore la 30 de zile, s-au constatat mai puține evenimente în lotul cu enoxaparina (12,5 versus 13,5%; $p = 0,051$). Cu toate acestea, în studiile efectuate nu s-au semnalat diferențe semnificative privind punctele finale la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST [2].

Inhibitorii indirecti ai factorului X_a

Inhibitorii indirecti ai factorului X_a includ fondaparina – o pentasaharidă sintetică care, la fel, se fixează de antitrombină III. Complexul pentasaharidă-antitrombină este activat împotriva factorului X_a , dar nu împotriva trombinei, în consecință inhibă sinteza trombinei în lipsa inhibiției directe asupra activității acesteia [28, 29]. Eficiența și inofensivitatea fondaparinei au fost evaluate în studiul OASIS-5 [5] care a înrolat 20078 de pacienți cu SCA randomizați pentru administrarea fondaparinei sau a enoxaparinei. Rata evenimentelor primare (decesul, infarctul miocardic sau ischemia refractară) la 9 zile de medicație s-a prezentat comparabilă în ambele loturi (5,8 versus 5,7%, respectiv). Rata hemoragiilor majore la 9 zile a fost semnificativ inferioară cu fondaparina față de enoxaparina (2,2 versus 4,1%; $p < 0,001$). La 30 de zile rata punctelor finale primare a fost comparabilă în ambele loturi (8,0 versus 8,6%), pe când rata de deces a fost semnificativ mai redusă la administrarea fondaparinei (2,9 versus 3,5%; $p = 0,02$).

Inhibitorii direcți ai trombinei

Inhibitorii direcți ai trombinei includ hirudina, bivalirudina, argatroban, dabigatranul (agent oral) și ximelagatranul (agent oral) și exercită efect anticoagulant prin fixarea directă a trombinei.

Inhibitorii direcți ai trombinei nu necesită monitorizare și nu se asociază cu trombocitopenie, dar posedă un avantaj potențial asupra inhibiției trombinei. Cu toate acestea, ei sunt inactivi asupra factorului X_a , din care cauză nu blochează generarea de trombină [28, 29]. Eficiența și tolerabilitatea bivalirudinei au fost evaluate în studiul ACUTY [3]. Au fost randomizați 13819 pacienți cu SCA, pentru heparina nefracționată sau enoxaparina plus inhibitor glicoproteic IIb/IIIa, bivalirudina plus IIb/IIIa sau monoterapia cu bivalirudină. Monoterapia cu bivalirudină versus heparină plus inhibitor glicoproteic IIb/IIIa s-a asociat cu o rată comparabilă la 30 de zile privind punctele

finale: decesul, infarctul miocardic sau revascularizarea neprogramată (7,8 versus 7,3%, respectiv), dar semnificativ cu mai puține hemoragii majore (3,0 versus 5,7%; $p < 0,001$). Hemoragia majoră a fost definită ca cazurile cumulative de hemoragii intracraniene sau intraoculare, hemoragii care necesită intervenție, hematom cu diametrul de peste 5 cm, reducerea hemoglobinei, reoperații după hemoragie sau transfuzii pe parcursul a 25-35 de zile de la randomizare. Punctele finale clinice s-au înregistrat într-un număr mai redus la bivalirudină (10,1 versus 11,7%; $p = 0,02$). Cu toate acestea, la pacienții care n-au fost pretratați cu clopidogrel, bivalirudina în monoterapie poate fi inferioară combinației heparina nefracționată sau heparina fracționată plus inhibitor glicoproteic IIb/ IIIa.

În studiul ESTEEM [33], ximelagatranul a redus frecvența mortalității de toate cauzele, infarctul miocardic nonfatal sau recurențe ischemice severe, însă acest remediu a fost interzis a fi utilizat din cauza complicațiilor hepatice. Un agent similar, dabigatran, se află în faza a II-a de cercetare la pacienții cu SCA (trialul REDEEM) [34].

Inhibitorii direcți ai factorului Xa

Inhibitorii direcți ai factorului Xa sunt la diferite etape de cercetare clinică și includ: rivaroxabanul, LY517717, YM150, DU-176b, apixabanul și betrixabanul, oferind o strategie convenabilă – lipsa necesității de monitorizare a factorilor de coagulare sau de ajustare a dozelor față de terapia curentă (de exemplu, antagoniști de vitamina K). Rivaroxabanul și apixabanul de uz intern sunt inhibitori direcți de factor Xa, în ultimul stadiul de cercetare, pentru prevenția și tratamentul complicațiilor tromboembolice. Aceste remedii inhibă agregarea plachetară, activitatea factorului Xa, activitatea protrombinazei și sinteza trombinei. Multiple studii, de mare calibrul, sunt în curs de evaluare privind rezultatele clinice și inofensivitatea aroxabanului și a apixabanului în prevenirea și în tratamentul trombozei venoase la pacienții cu fibrilație atrială. Rivaroxabanul a fost recent aprobat de FDA în prevenirea trombozei venoase și a embolismului pulmonar.

Rezultatele preliminare ale studiilor, în faza a II-a de cercetare, APPRAIS (apixabanul pentru prevenirea ischemiei acute) și ATLAS (rivaroxabanul suplimentat aspirinei, cu sau fără thienopiridine), la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST, au semnalat o reducere a evenimentelor ischemice, dar cu sporirea riscului de sângerare [35]. În aceste studii, agentul anti-Xa a fost poziționat în topul aspirinei sau aspirina cu clopidogrel, pentru o perioadă de 6 luni. Rezultate mult mai bune au fost semnalate când acești agenți s-au administrat cu aspirină. Studii largi în faza a III-a de cercetare la pacienții cu SCA sunt în derulare.

Utilizarea intravenoasă a antitrombinelor (heparine fracționate, nefracționate, fondaparina și bivalirudina) este oportună tuturor pacienților cu SCA fără elevarea segmentului ST, în faza acută. Selectarea agentului depinde de evenimentele hemoragice și ischemice. Pacienții care necesită conduita inițială conservativă, ca remediu anticoagulant de elecție este recomandată fondaparina, dar în cazul tratamentului invaziv preconizat sunt preferate heparina nefracționată, bivalirudina sau enoxaparina [26].

Noi concepții și oportunități

Trialurile randomizate și metaanalizele au demonstrat reducerea semnificativă a reacțiilor adverse la monoterapia cu aspirină și beneficiile incrementale la medicația cu aspirină plus antagoniști de receptori P_2Y_{12} ADP, la un spectru larg de pacienți cu SCA fără elevarea segmentului ST. În pofida beneficiului clinic atins cu agenții antiplachetari, un număr mare de pacienți decedează sau produc evenimente cardiovasculare recurente, fapt demonstrat în studiile CURE [7] și TRITON [4]. Aceste evenimente pot fi atribuite variabilității individuale sau “rezistenței” la medicația cu aspirină sau antagoniști de receptori P_2Y_{12} ADP [14-18, 36, 37]. Dozarea suboptimă de clopidogrel, în special la pacienții supuși angioplastiei, poate fi o explicație parțială [38, 39]. Cu toate acestea, atât aspirina cât și clopidogrelul, blochează numai una dintre căile de agregare plachetară și nu interferează cu alte căi de agregare plachetară incluzând calea PAR-1 activată de trombină. În rezultat, tromboza plachetară mediată, stimulată de alți activatori decât tromboxanul A_2 și ADP, continuă să fie responsabilă de evenimentele ischemice. Din aceste considerente apare necesitatea implementării remediilor noi care reduc riscul sporit pentru evenimente ischemice și nu cresc riscul hemoragic. Un agent absolut nou care este un inhibitor de receptori ai trombinei PAR-1 (nume codificat SCH 530348) este în etapa studiului preclinic. Acest remediu inhibă calea de activare plachetară PAR-1 și nu provoacă prelungirea timpului de sângerare [40]. În studiul recent, în faza a II-a de cercetare, la pacienți stabili supuși angioplastiei SCH 530348, administrat cu aspirină și cu clopidogrel pentru o perioadă de 2 luni, s-a redus incidența punctelor finale – deces și deces/infarct miocardic, riscul evenimentelor hemoragice majore fiind comparabil cu placebo [41].

Alternativ, lipsa tratamentului anticoagulant de durată după SCA fără elevarea segmentului ST, de asemenea, este responsabilă de majorarea incidenței evenimentelor ischemice recurente. Incidența redusă de evenimente ischemice a fost documentată cu ximelagatran și cu agenți anti-Xa noi de uz intern (rivaroxiban și apixiban), cu toate acestea se menține riscul hemoragic major. Este evidentă necesitatea studiilor de faza a III-a care vor evalua suplimentarea unuia dintre remediile noi la tratamentul standard și rezulta cu răspuns la multiplele întrebări existente.

Concluzii

Morbiditatea și mortalitatea reziduală rămân a fi crescute în pofidă terapiei antiplachetare duale utilizate care include aspirină și antagoniști de receptori ADP, fapt ce se datorează utilizării suboptime a medicației antitrombotice. Ameliorarea consecințelor SCA fără elevarea segmentului ST poate fi obținută utilizând metode terapeutice noi și respectând recomandările din ghiduri. Inhibiția receptorilor trombinei PAR-1 este o metodă revoluționară în industria agenților antiplachetari noi. Inhibiția PAR-1, în combinație cu terapia antiplachetară duală, utilizată curent, va reduce riscul evenimentelor ischemice, fără majorarea semnificativă a riscului hemoragic. Cu toate acestea, anticoagulantele orale noi, așa cum sunt inhibitorii direcți ai trombinei sau agenții

directi anti-Xa, pot fi utilizati suplimentar terapiei plachetare. Suplimentarea acestor agenti noi la tratamentul standard are viitor si abilitatea lor tine sa fie prezentata de trialurile mari dupa analizarea rezultatelor etapei a III-a de cercetare.

Bibliografie

- Boersma E., Harrington R. A., Moliterno D. J. et al. Iib/IIla inhibitors in ACS: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002; 359: 189-198.
- Murphy S. A., Gibson C. M., Morrow D. A. et al. Efficacy and safety of the LMWH enoxaparin compared with unfractionated heparin across the ACS spectrum: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.*, 2007; 28: 2077-2086.
- Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A. et al. Bivalirudin for patients with ACS syndromes. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2203-2216.
- Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with ACS. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2001-2015.
- Fifth Organization to Assess Strategies in AIS. Yusuf S., Menta S., Chrolavicius S. et al. Fondaparinux vs enoxaparin in ACS. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1464-1476.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 494-502.
- Fox K., Steg P., Eagle K. et al. GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in ACS, 1999-2006. *J. Am. Med. Assoc.*, 2007; 297: 1892-1900.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on ACS: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart. J.*, 2006; 27: 2285-2293.
- Petersen J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or heparin in non-ST-segment elevation ACS. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 89-96.
- Terkelsen C., Lassen J., Norgaard B. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation AMI. *Eur. Heart. J.*, 2005; 26:18-26.
- Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet*, 2001; 358: 527-533.
- Brummel K. E., Paradis S. G., Butenas S., Mann K. G. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. *Blood*, 2002; 100: 148-152.
- Mann K. G. Thrombin formation. *Chest*, 2003; 124(Suppl. 3): 4S-10S.
- Angiolillo D. J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 1505-1516.
- Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 986-993.
- Collet J. P., Hulot J. S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after AMI. *Lancet*, 2009; 373: 309-317.
- Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 354-362.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 363-375.
- Ayala T. H., Schulman S. P. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol. Clin.*, 2006; 24: 19-35.
- Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005; 111: 3481-3488.
- Schulman S. P. Antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 1875-1882.
- Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2482-2494.
- Cattaneo M. P2Y12 receptor antagonists: a rapidly expanding group of antiplatelet agents. *Eur. Heart. J.*, 2006; 27: 1010-1012.
- Wiviott S. D., Antman E. M., Gibson C. M. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with ACS: design and rationale for the TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis In MI 38 (TRITON-TIMI 38). *Am. Heart. J.*, 2006; 152: 627-635.
- Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with ACS treated with PCI and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial. *Lancet*, 2008; 371: 1353-1363.
- Task Force for Diagnosis Treatment of Non-ST-Segment Elevation ACS of European Society of Cardiology, Bassand J. P., Hamm C. W., Ardissino D. et al. Guidelines. *Eur. Heart. J.*, 2007; 28: 1598-1660.
- Kastrati A., Mehilli J., Neumann F. et al. Intracoronary Stenting Anti-thrombotic Regimen: ISAR-REACT 2 Trial investigators. Abciximab in patients with ACS undergoing PCI after clopidogrel pretreatment. *JAMA*, 2006; 295: 1531-1538.
- Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. Heparin, LMWH and heparin pentasaccharide: differentiation. *Hemat. Oncol. Clin. North. Am.*, 2003; 17:313-341.
- Samama M. M., Gerotziafas G. T., Elalamy I. et al. Clinical pharmacology of new anticoagulant agents. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002; 32:218-224.
- Oler A., Whooley M. A., Oler J. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of MI and death in ps with unstable angina. *J. Am. Med. Assoc.*, 1996; 276:811-815.
- Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M. et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation ACS. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 45-54.
- Blazing M. A., de Lemos J. A., White H. D. et al. A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation ACS who receive tirofiban and aspirin. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292:65.
- Wallentin L., Wilcox R. G., Weaver W. D. et al. ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after MI. *Lancet*, 2003; 362:789-797.
- RE-DEEM Dose Finding Study for Dabigatran in ACS. [http](http://www.re-deem.org).
- Alexander J. APPRAISE-I, presented during hotline sessions at ESC congress. Munchen, September 2008.
- Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S., Buchanan M. R. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity -meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2008; 336:195-198.
- Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C. et al. Clopidogrel nonresponsiveness in ps undergoing PCI with stenting: meta-analysis. *Am. Heart. J.*, 2007; 154:221-231.
- Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. et al. Adjusted clopidogrel bading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: randomized prospective study. *J. Am. Coll. Card.*, 2008; 51:1404-1411.
- Abuzahra M., Piltai M., Caldera A. et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after PCI using DES. *Am. J. Cardiol.*, 2008; 102:401-403.
- Derian C. K., Damiano B. P., Addo M. F. et al. Blockade of the thrombin protease-activated receptor-1 antagonist prevents thrombus formation. *J. Ph. Exp. Ther.*, 2003; 304:855-861.
- Becker R. C., Moliterno D. J., Jennings L. K. et al. Safety and tolerability of SCH 5303 patients undergoing non-urgent PCI: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*, 2009; 373:919-928.

Alexandru Caraus, dr.h., cercetator stiintific superior
Seft Departament Hipertensiuni Arteriale
Institutul de Cardiologie din Republica Moldova
Chisinau, str. N. Testemitanu, 29/2
Tel.: 256104
E-mail: alexandrucardio@yahoo.com

Receptiariat 6.10.2009