

GHID DE TRATAMENT ANTIPLACHETAR ÎN URGENȚĂ

Diana Cimpoeșu¹, Antoniu Petriș², Ana-Maria Miclașanu³,
Ovidiu Popa³, Ovidiu Petriș⁴

39

Plachetele sunt, ca urmare a capacității lor de a se acumula la locul leziunii endocoronariene și de a adera de peretele afectat, componente vitale implicate precoce în hemostaza normală și elemente cheie în procesul de aterotromboză (1). De aceea nu este de mirare faptul că tratamentul antiplachetar este menționat în recomandările unor numeroase ghiduri de la cele de revascularizare miocardică (2), de tratament al infarctului miocardic acut cu (3) sau fără (4) supradenivelare de segment ST, la ghidul de prevenție al trombembolismului la bolnavii cu insuficiență cardiacă (5) sau cu fibrilație atrială (6), până la problemele pe care le ridică tratamentul antiplachetar peri-operator în cazul pacienților cu afectare coronariană (7). Problemele de urgență ridicate de tratamentul antiplachetar țin, pe deoparte, de necesitatea de inițiere a terapiei antiplachetare în afecțiunile acute menționate anterior, iar pe de alta, de atitudinea rapidă pe care medicul trebuie să o adopte în cazul unui pacient cu terapie antiplachetară cronică la care apare o urgență chirurgicală traumatică sau non-traumatică.

Deși se consideră că trombocitele activate nu pot sintetiza proteine de novo, ele pot transla ARNm constitutiv în proteine, inclusiv în interleukina-1β, în decursul mai multor ore(11). Astfel, trombocitele ar putea avea

1 conferențiar Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași, Disciplina de Medicină de Urgență

2 șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Clinica I Medicală Cardiologică "C. I. Negoită", Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

3 asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași, Disciplina de Medicină de Urgență

4 șef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Disciplina de Nursing, Clinica IV Medicală, Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

funcții neidentificate 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.

Tabelul I. *Medicația plachetară contemporană*

Inhibitorii ciclooxigenazei 1 (COX-1)
Ireversibil: aspirina
Reversibil: indobufen, triflusal
Inhibitorii receptorilor P2Y₁₂
Ireversibil: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel
Reversibil: ticagrelor, cangrelor, elinogrel
Inhibitorii fosfodiesterazei
Dipiridamol
Cilostazol
Blocanți ai receptorilor GPIIb/IIIa
Abciximab
Eptifibatide
Tirofiban
Antagoniștii receptorilor de tromboxan
Terutroban
Antagoniștii receptorilor de trombină (PAR-1)
Vorapaxar
Atopaxar

Mecanismele de acțiune antiplachetare

Aspirina induce la nivel plachetar un defect funcțional permanent (evaluat prin alungirea timpului de sângerare) ca urmare a inactivării ireversibile (prin acetilarea unui reziduu critic de serină din imediata vecinătate a sitului ei catalitic) a ciclooxigenazei (COX-1), enzimă implicată în metabolismul acidului arahidonic plachetar cu formarea prostaglandinei H₂, precursorul tromboxanului A₂. Există o relație non-liniară între inactivarea COX-1 și inhibarea funcției plachetare tromboxan A₂-dependente. Aspirina inhibă activitatea ciclooxigenazică a PGH-sintetazei 2, dar la concentrații mai mari decât cele necesare pentru inhibarea PGH-sintetazei 1 și COX 1 (enzima constitutivă). Aceasta poate explica, cel puțin parțial, dozele necesare diferite pentru exercitarea acțiunii antialgice și antiinflamatorii comparativ cu cele necesare pentru exercitarea efectelor antiplachetare ale medicamentului.

Aspirina în doză de întreținere de 75–100 mg are aceeași eficiență ca și dozele mari și are un risc redus de intoleranță gastrointestinală, această intoleranță fiind cea care determină întreruperea administrării sale la până

1% dintre pacienți. Reacțiile alergice la aspirină (șoc anafilactic, rush cutanat și reacții astmatice) sunt rare (sub 0.5%) (4).

Tienopiridinele inhibă funcția plachetară adenzin difosfat-dependentă prin modificarea ireversibilă a receptorului plachetar P2Y₁₂ prin metaboliți activi generați de către izoenzimele citocromului P-450 hepatic care formează legături covalente cu reziduurile critice de cistină ale receptorului amintit. Inhibarea funcției plachetare ADP-dependente este mai puțin predictibilă decât inhibarea funcției TXA₂-dependente. Există o relație liniară între inactivarea P2Y₁₂ și inhibarea agregării plachetare ADP-dependente, o recuperare a funcției trombocitelor după întreruperea medicamentului apărând după 7-8 zile ca urmare a turnoverului plachetar. S-a constatat o variabilitate a nivelelor circulante ale metaboliților activi ai clopidogrelului ca urmare a variației genetice a enzimelor hepatice responsabile de metabolismul său dar și al interacțiunilor medicamentoase (de exemplu, cu inhibitorii pompei de protoni etc). Prasugrel este un prodrug inactiv in vitro. Administrarea prasugrelului comparativ cu cea a clopidogrelului determină inhibarea mai rapidă, mai importantă și mai puțin variabilă (mai predictibilă) a receptorului plachetar P2Y₁₂.

Antagoniștii GPIIb/IIIa nu permit legarea fibrinogenului la nivelul receptorilor GPIIb/IIIa activați (calea finală comună a agregării plachetare) și, prin urmare, formarea punților de fibrină între plachete. Abciximab, este un inhibitor non-competitiv al GPIIb/IIIa, un fragment Fab himeric umanizat al unui anticorp monoclonal de șoarece care reacționează încrucișat cu o integrină de pe celulele endoteliale, celulele musculare, granulocite și monocite. Alte două molecule acționează specific pe lanțul IIb al antagoniștilor receptorilor GPIIb/IIIa: eptifibatide, un heptapeptid ciclic și tirofiban, un antagonist non-peptidic (peptidomimetic). Eptifibatidul și tirofibanul sunt inhibitori competitivi. Efectul acestora asupra agregării plachetare este strâns legat de concentrațiile plasmatice. Din cauza timpilor scurți de supraviețuire este necesară administrarea lor continuă pentru a se obține o inhibare plachetară susținută.

Antagoniștii receptorilor de tromboxan

Au fost creați antagoniști puternici ai receptorilor tromboxanului, de exemplu GR 32191, BMS-180291 (ifetroban), BM 13.177 (sulotroban) și S-18886 (terutroban), dezamăgitori în studiile clinice de fază 2 și 3.

Antagoniști reversibili ai receptorilor P2Y₁₂

Actualmente sunt studiați trei astfel de antagoniști asociați cu debutul

rapid și întreruperea rapidă a inhibiției plachetare și care nu necesită activare metabolică hepatică: ticagrelor (un agent oral), cangrelor (un agent intravenos) și elinogrel (disponibil atât ca agent intravenos și oral).

Ticagrelor este absorbit rapid și se transformă enzimatic în cel puțin un metabolit activ, concentrația plasmatică de vârf și inhibiția plachetară maximă se obține la 1-3 ore de la administrare, iar timpul de semiviață plasmatică este 6-13 h ceea ce impune o administrare de două ori pe zi.

Antagoniștii receptorilor de trombină

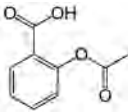
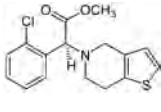
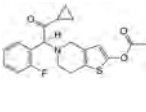
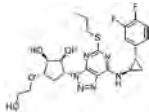
Trombina interacționează cu doi receptori plachetari (*Protease-Activated Receptor-1* PAR-1 și -4), care sunt activați printr-un clivaj proteolitic. *Protease-activated receptor-1* este receptorul plachetar uman major, prezentând o afinitate pentru trombină de 10-100 ori mai mare decât PAR-4 (1). Acum sunt studiați clinic doi antagoniști ai receptorilor de trombină Vorapaxar (SCH530348), un analog sintetic de himbacine, administrat oral, care păstrează efectul de inhibare plachetară până la 4 săptămâni de la întreruperea administrării sale și Atopaxar (E5555).

Inhibitorii de fosfodiesterază

Dipiridamolul este un derivat de pirimidopirimidină cu efecte vasodilatatoare și (subiect de controverse) antiplachetare. Eficiența clinică a dipiridamolului, singur sau în asociere cu aspirina a fost cercetată în mai multe trialuri randomizate (ESPS-2, ESPRIT, PRoFESS), la pacienți cu AVC acut sau recent. Aceste studii au arătat ca asocierea dipiridamolului cu aspirină scade riscul unui eveniment vascular major în medie de 20%, dar crește adresabilitatea pacienților în departamentul de urgență din cauza efectelor secundare - cefalee importantă și hemoragii severe(11).

Cilostazol este un inhibitor reversibil de fosfodiesterază tip III cu efecte vasodilatatoare și antiplachetare. Adăugat unei combinații standard cu aspirina și clopidogrel, cilostazol în doză de 100 mg x 3/zi potențează inhibarea agregării plachetare ADP-induse.

Tabel II. Caracteristicile principalilor agenți antiplachetari

Antiplachetar	Acid acetilsalicilic	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clasa	Salicilat	Antagonist de receptor P2Y12 – tienopiridină	Antagonist de receptor P2Y12 – tienopiridină	Antagonist de receptor P2Y12 – triazolopirimidină
Structura				
Formula	Drog activ	Pro-drog, limitat de metabolizare	Pro-drog, nu este limitat de metabolizare	Drog activ
Doza de încărcare	150–300 mg (p.o.)	600 sau 300 mg (p.o.)	60 mg (p.o.)	180 mg (p.o.)
Doza de întreținere	75–100 mg/zi	150/75 mg/zi	10 mg/zi	90 mg x 2/zi
Reversibilitate efect	Nu	Nu	Nu	Da
Debutul efectului	5–30 min	2–4 ore	30 min	30 min
Durata efectului	7–10 zile	3–10 zile	5–10 zile	3–4 zile
De întrerupt înainte de o intervenție chirurgicală majoră cu:	7 zile	5 zile	7 zile	5 zile

Tratamentul antiplachetar actual în urgență în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (3)

Medicația antiplachetară periprocedurală în cursul intervenției coronariene percutane primare

Periprocedural (PCI primar) se va administra cât mai precoce terapia antiplachetară duală (DAPT) cu aspirină și un blocant al receptorilor de adenosin difosfat (date pentru prasugrel în principal din studiul *TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhi-*

bitioN–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 - TRITON–TIMI 38, date pentru ticagrelor în principal din *PLATElet inhibition and patient Outcomes* - PLATO) precum și un anticoagulant parenteral. Aspirina se va administra per os (preferabil 150–300 mg) sub formă masticabilă sau i.v. la pacienții care nu pot înghiți (preferabil un bolus de 80–150 mg). Blocantele receptorilor-ADP preferați sunt prasugrel (60 mg per os doza de încărcare, 10 mg doza de întreținere) sau ticagrelor (180 mg p.o. doza de încărcare, 90 mg x 2/zi doza de întreținere). Prasugrel este contraindicat în cazul pacienților cu accident vascular cerebral constituit sau tranzitor și nu este în general recomandat în cazul pacienților peste 75 ani și a celor subponderali (sub 60 kg), însă dacă totuși se administrează doza de încărcare rămâne aceeași dar cea de întreținere se va reduce la 5 mg. Ticagrelor poate determina apariția unei dispneii tranzitorii la debutul administrării sale și este asociat cu apariția unei bradicardii asimptomatice în prima săptămână de administrare. Niciunul dintre cei doi agenți antiplachetari nu se va administra la pacienții cu accident vascular hemoragic în antecedente sau la pacienții cu o afecțiune hepatică medie-severă. Dacă acești agenți nu sunt disponibili se poate recurge la administrarea de clopidogrel 600 mg doza de încărcare și 150 mg doza de întreținere (superioară dozelor 300/75 mg, conform Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions - OASIS 7. Toți acești agenți vor fi utilizați cu precauție în cazul pacienților cu risc înalt de sângerare sau cu anemie semnificativă.

STEMI: Medicația antiplachetară periprocedurală în cursul intervenției coronariene percutane primare (PCI primară) – recomandări de ghid:

- Aspirină oral sau i.v. (dacă nu e disponibilă forma masticabilă) (I B)
Se recomandă asocierea la aspirină a unui blocant al receptorilor ADP (I A):
- Prasugrel este recomandat la pacienții care nu au mai primit clopidogrel (clopidogrel-naivi), la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral (tranzitor sau nu) sau cu vârsta <75 ani (I B).
- Ticagrelor (I B).
- Clopidogrel, preferabil când prasugrelul sau ticagrelolul nu sunt disponibile sau sunt contraindicate (I C).
- Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie luați în considerație ca terapie de salvare (*bailout therapy*) dacă există dovada angiografică a prezenței unui tromb masiv, *re-flow* redus ori absent sau apariția unei complicații trombotice (IIa C).
- Utilizarea de rutină a inhibitorilor GP IIb/IIIa ca terapie asociată hepărinelor nefracționate în cursul tratamentului PCI primar va fi luată în

considerație în cazul pacienților fără contraindicații (IIb B).

- Utilizarea în amonte a inhibitorilor GP IIb/IIIa (spre deosebire de administrarea lor în laboratorul de cateterism) poate fi luată în considerație la pacienții cu risc înalt care sunt transferați pentru efectuarea PCI primar (IIb B).

Opțiunile pentru inhibitorii GP IIb/IIIa sunt următoarele:

- Abciximab (A): bolus de 0.25 mg/kg i.v. și 0.125 mcg/kg/min piv (maxim 10 mcg/min) pentru 12 ore.
- Eptifibatide (cu dublu bolus) (B): bolus dublu de 180 mcg/kg i.v. (administrat la un interval de 10 minute) urmat de piv cu 2.0 mcg/kg/min pentru 18 ore.
- Tirofiban (cu bolus în doză mare) (B): 25 mcg/kg în 3 min i.v., urmată de o piv de 0.15 mcg/kg/min pentru 18 ore.

STEMI: Medicația antiplachetară în cursul tratamentului trombolitic

– recomandări de ghid:

- Aspirina trebuie administrată (I B): doză inițială 150–500 mg p.o. sau doză i.v. de 250 mg dacă nu este posibilă administrarea lor orală.
- Clopidogrel va fi asociat aspirinei (I A): doză de încărcare 300 mg p.o. la pacienții cu vârsta ≤ 75 ani, urmată de doză de întreținere de 75 mg/zi.

STEMI: Medicația antiplachetară în absența terapiei de reperfuzie. Se vor administra aspirină (doză de încărcare de 150–500 mg p.o.) și clopidogrel 75 mg/zi p.o.

Există o serie de recomandări referitoare la dozele inițiale de agenți antiplachetari de administrat în cazul pacienților cu boală renală cronică (clearance de creatinină estimat <60 ml/min)(3):

- Aspirină și clopidogrel: fără ajustare.
- Prasugrelul și ticagrelorul: fără ajustare. Nu există încă experiență în cazul afectării renale terminale/ dializei.
- Abciximabul: fără recomandări specifice. Evaluarea cu atenție a riscului hemoragic.
- Eptifibatide: în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (GFR ≥ 30 până <50 ml/min), se va administra i.v. un bolus de 180 mcg urmată de piv cu 1.0 mcg/kg/min pe toată durata tratamentului; în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (GFR <30 ml/min) este contraindicată administrarea eptifibatidului.
- Tirofibanul: în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (GFR <30 ml/min) doză administrată se va reduce cu 50%.

Infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) (4)

Tratamentul antiplachetar trebuie administrat cât mai precoce posibil, îndată ce diagnosticul NSTEMI este stabilit atât pentru a reduce riscul de apariție a complicațiilor ischemice acute cât și a evenimentelor aterotrombotice recurente.

NSTEMI: Medicația antiplachetară – recomandări de ghid(4):

- Aspirina trebuie administrată la toți pacienții fără contraindicații cu o doză de încărcare de 150–300 mg și o doză de întreținere de 75–100 mg/zi pe termen lung (I A).
- Un inhibitor P2Y12 va trebui adăugat la aspirină cât mai repede posibil și va fi menținut 12 luni, dacă nu există contraindicații cum ar fi riscul hemoragic excesiv (I A).
- Un inhibitor de pompă de protoni (omeprazolul va fi evitat !) este recomandat a fi administrat în combinație cu DAPT la pacienții cu antecedente de hemoragie gastrointestinală sau ulcer peptic, fiind util în cazul pacienților cu factori de risc multipli (infecție cu *Helicobacter pylori*, vârsta ≥ 65 ani, administrarea asociată de anticoagulante sau steroizi) (I A).
- Întreruperea prelungită sau permanentă a inhibitorilor P2Y12 în primele 12 luni după evenimentul index este descurajată, cu excepția unor situații clinice care să o indice în mod special (I C).
- Ticagrelorul (180 mg doza de încărcare, apoi 90 mg de două ori/zi) este recomandat în cazul tuturor pacienților cu risc moderat-înalt de apariție a evenimentelor ischemice (de exemplu, creșterea troponinelor), indiferent de strategia terapeutică inițială, incluzând pacienții pre-tratați cu clopidogrel (medicament care va trebui întrerupt odată cu inițierea tratamentului cu ticagrelor!)(I B).
- Prasugrelul (60 mg doza de încărcare, 10 mg/zi doza de întreținere) este recomandat pentru pacienții inhibitori-P2Y12-naivi (în special cei diabetici) la care anatomia coronariană este cunoscută și la care s-a efectuat PCI cu excepția situației în care există un risc înalt de hemoragii amenințătoare vital sau alte contraindicații (I B).
- Clopidogrelul (300 mg doza de încărcare, 75 mg/zi doza de întreținere) este recomandată în cazul pacienților care nu au primit ticagrelor sau prasugrel (I A). O doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel (sau o doză suplimentară de 300 mg în cazul PCI care va urma dozei inițiale de 300 mg) este recomandată în cazul unor pacienți programați pentru o strategie invazivă atunci când ticagrelor sau prasugrel nu reprezintă o

opțiune (I B). O doză de întreținere crescută de clopidogrel (150 mg/zi) va trebui luată în considerație în primele 7 zile la pacienții la care s-a efectuat PCI atunci când nu există un risc crescut de sângerare (IIa B). Nu este recomandată a fi efectuată de rutină creșterea dozei de întreținere de clopidogrel bazată pe testarea funcției plachetare, dar aceasta poate fi luată în considerație în cazuri selectate (IIb B). Genotiparea și/sau testarea funcției plachetare poate fi luată în considerație în cazuri selectate atunci când se administrează clopidogrelul (IIb B).

- În cazul pacienților pre-tratați cu inhibitori P2Y12 care necesită efectuarea unor intervenții chirurgicale non-emergente (inclusiv CABG), amânarea intervenției chirurgicale cu cel puțin 5 zile după întreruperea administrării de ticagrelor sau clopidogrel, și 7 zile pentru prasugrel, dacă această amânare este fezabilă și dacă pacientul nu este la un risc înalt de evenimente ischemice (IIa C).
- Ticagrelorul sau clopidogrelul pot fi (re-)inițiați după chirurgia CABG îndată ce acest lucru este considerat a fi sigur (IIa B).
- Nu este recomandată combinația aspirinei cu un NSAID (inhibitori selectivi COX-2 sau NSAID neselectivi)(III C).

Recomandări pentru administrarea inhibitorilor receptorilor GP IIb/IIIa în NSTEMI

- Alegerea combinației dintre un agent plachetar p.o., un inhibitor al receptorilor GP IIb/IIIa și un anticoagulant va fi corelată cu riscul ischemic și de apariție al unor evenimente hemoragice (I C).
- În cadrul pacienților cu risc înalt (de exemplu, cu troponine crescute sau cu tromb vizibil) tratați prin PCI, care primesc deja DAPT, este recomandată adăugarea unui inhibitor al receptorilor GP IIb/IIIa dacă riscul hemoragic este redus (I B).
- Eptifibatidul și tirofibanul adăugate aspirinei vor fi administrate înainte de efectuarea angiografiei în cazul pacienților cu risc înalt care nu erau deja încărcăți cu inhibitori P2Y12 (IIa C).
- În cazul pacienților cu risc înalt, eptifibatidul și tirofibanul asociați DAPT pot fi luați în considerație înainte de efectuarea precoce a angiografiei, dacă acești pacienți prezintă ischemie și un risc hemoragic redus (IIb C).
- Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa nu sunt recomandați de rutină înainte de efectuarea angiografiei în cadrul unei strategii care include tratamentul invaziv (III A).
- Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa nu sunt indicați în cazul pacienților care primesc DAPT și care sunt tratați conservator ((III A).

De verificat la externarea pacientului dacă au fost recomandate: aspirina

(se continuă pe toată durata vieții pacientului) și inhibitorul P2Y12 (se continuă timp de 12 luni, dacă nu există un risc hemoragic înalt).

Medicația antiplachetară la pacienții cu insuficiență cardiacă cu risc de tromboembolism pulmonar – recomandări (5):

În insuficiența cardiacă complicațiile tromboembolice contribuie la cummul de morbiditate și mortalitate. Dacă este utilizată medicația anticoagulantă orală, combinarea acesteia cu un agent antiplachetar nu este recomandată în cazul pacienților cu afecțiune coronariană cronică (peste 12 luni de la evenimentul acut) sau cu alte afecțiuni arteriale din cauza riscului hemoragic crescut (în special de hemoragie intracranială) și în absența unui beneficiu clar.

Medicația antiplachetară perioperatorie la pacienții cu afectare coronariană (7)

Recomandările grupului de lucru pentru tromboza al Societății Europene de Cardiologie (în acord cu opiniile și altor grupuri de experți):

În cazul intervențiilor chirurgicale minore

Nu se întrerupe administrarea terapiei antiplachetare.

Implementarea consultului interdisciplinar este indicată în cazul pacienților cu risc (potențial) de complicații hemoragice.

Heparinele cu greutate moleculară mică nu sunt substituenți ale medicației antiplachetare.

Se evită anticoagularea în cazul intervenției chirurgicale (nu sunt indicate heparinele cu greutate moleculară mică și anticoagulatele orale).

În cazul intervențiilor chirurgicale majore

Dacă se administrează deja aspirina pentru prevenția primară: se întrerupe administrarea aspirinei cu 5 zile înainte de operație.

Dacă se administrează aspirina la pacienții cu risc crescut (diabet zaharat, anamneză de evenimente cardio-vasculare, o afecțiune cardio-vasculară documentată, risc global crescut): se continuă administrarea aspirinei. Face excepție chirurgia în spații închise sau dacă se așteaptă complicații hemoragice majore intra/postoperatorii: se întrerupe aspirina cu 5 zile înainte de intervenție și se ia în considerare reintroducerea ei în tratament în primele 24 ore post intervenție.

În cazul pacienților cu risc înalt cărora li se administrează deja aspirină plus clopidogrel: dacă e o intervenție chirurgicală elective, se amână intervenția până când inhibarea duală nu mai este necesară; dacă este o inter-

venție chirurgicală semi-urgentă: se continuă aspirina cu/fără clopidogrel în funcție de caz; dacă este o intervenție chirurgicală în urgență (în 24 ore): se continuă aspirina și clopidogrelul. Excepții (chirurgie în spații închise sau dacă se așteaptă complicații hemoragice majore): dacă nu se poate temporiza intervenția/ este necesară o intervenție semi-urgentă se întrerupe clopidogrelul cu 5 zile înainte de intervenție, se ia în considerare o "punte" formată din antagoniști GP IIb/IIIa cu durată scurtă de acțiune, se ia în considerare întreruperea aspirinei la pacienți particulari sau se ia în considerare întreruperea terapiei antiplachetare duale.

Riscul hemoragic: circumstanțe de apariție și abordare terapeutică

Se cunoaște faptul că la pacienții cu sindrom coronarian acut complicațiile hemoragice majore asociate medicației administrate determină o creștere importantă a morbidității și mortalității precoce și la distanță.

Criteriile de apreciere a gravității unei hemoragii (*The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) bleeding criteria*) au fost precizate încă de la începutul studiului TIMI pentru a defini episoadele hemoragice minore și majore survenite în cazul pacienților cu STEMI (9):

1. Criterii majore

- Orice hemoragie intracraniană (cu excepția microhemoragiilor <10 mm evidente doar la evaluarea prin gradient-echo MRI)
- Semne clinice evidente de hemoragie asociate cu o reducere a hemoglobinei cu 5 g/dl sau a valorii absolute a hematocritului cu 15%
- Hemoragii fatale (hemoragii care generează direct decesul în primele 7 zile).

2. Criterii minore

- Semne clinice evidente de hemoragie (inclusiv imagistic), determinând reducerea hemoglobinei cu 3 până la <5 g/dl sau a valorii absolute a hematocritului cu 10%
- Hemoragii ne-exteriorizate: reducerea cu 4 g/dl a hemoglobinei sau a hematocritului cu 12%
- Orice semn clinic evident de hemoragie care îndeplinește unul dintre criteriile următoare, dar nu pe acelea pentru evenimente hemoragice majore sau minore așa cum au fost acestea definite mai sus)
- Necesită intervenție (tratament medical sau chirurgical pentru a întrerupe sau trata hemoragia, inclusiv întreruperea temporară/permanentă sau modificarea dozei medicamentului)
- Care determină sau prelungește spitalizarea

- Care necesită o evaluare promptă (care determină o consultație neprogramată sau efectuarea unor teste diagnostice de laborator sau imagistice)

3. Criterii minime

- Orice episod hemoragic care nu îndeplinește criteriile de mai sus;
- Orice semn clinic evident de hemoragie (inclusiv imagistic) asociat cu o scădere cu < 3 g/dl a hemoglobinei sau o reducere cu $< 9\%$ a hematocritului.

Există numeroase date care susțin faptul că apariția evenimentelor hemoragice nu este chiar impredictibilă, existând în acest sens factori de risc bine definiți: vârsta, afectarea renală, sexul feminin, statusul subponderal (8). Odată apărută hemoragia, medicul are tendința de a întrerupe administrarea terapiei antiplachetare ceea ce determină reapariția mecanismelor protrombotice și precipitarea unor noi evenimente ischemice. Întreruperea doar a unui singur agent antiplachetar din cadrul terapiei duale ar fi o atitudine mult mai utilă, nesusținută însă până în prezent de către date din studii (1). Tranfuzia de sânge determină eliberarea de epinefrină și norepinefrină, angiotensină, endotelină 1 și vasopresină, depleția de acid 2,3 difosfoglicerici și oxid nitric ceea ce explică eficiența sa mult mai redusă decât cea scontată, o altă strategie care presupune evitarea administrării acestor transfuzii fiind asociată cu reducerea numărului de evenimente ischemice, de edem pulmonar sau de deces. Administrarea transfuziei este restricționată doar în cazul pacienților cu o valoare a hematocritului sub 25% sau a hemoglobinei sub 8 g/l. Deseori metodele locale de oprire a hemoragiei s-au dovedit foarte utile și rareori a fost necesară recurgerea la o soluție chirurgicală, la transfuziile de concentrat plachetar, de factor VIIa, de aprotinină sau acid tranexamic (în plus, acestea pot genera complicații tromboembolice)(1).

Recent a fost formulată o strategie, care presupune obținerea răspunsului la 10 întrebări pe care medicul cardiolog (intervenționist sau non-intervenționist!) trebuie să și le pună în cazul administrării unui tratament antiplachetar unui pacient cu sindrom coronarian acut: 1. diagnosticul sindromului coronarian acut a fost bine precizat? 2. este un caz de STEMI? 3. sunt necesare sau posibile strategii de reperfuzie? 4. în cazul unui pacient cu NSTEMI, acesta poate fi programat pentru o strategie invazivă? 5. este necesară o trombectomie coronariană? 6. este necesară o revascularizare chirurgicală? 7. este adecvată inhibarea plachetară înainte de efectuarea PCI a leziunii vi-novate? 8. arterele coronare sunt angiografic normale? 9. pacientul are risc hemoragic? 10. ... sau de tromboză (în stent)? Adoptarea celei mai corecte conduite în acest caz depinde, bineînțeles, de promptitudinea cu care medi-

cul își pune aceste probleme și de corectitudinea cu care studiile de profil îi oferă acestuia răspunsuri valide.

În concluzie, efectul medicamentelor antiplachetare în prevenția trombozei este explicată de capacitatea acestora de a bloca anumite căi implicate în procesul de activare și agregare plachetară, și care nu pot fi dissociate de efectul advers major – riscul de sângerare. Eficiența terapiei antiplachetare poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor medicamente mai potente sau combinații de medicamente antiplachetare, dar care vor duce la creșterea riscului de sângerare. Eficiența poate fi îmbunătățită prin utilizarea cât mai precoce a medicației active, încă din departamentul de urgență.

BIBLIOGRAFIE:

1. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2922–2932.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen M, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* (2012) 0(2012): ehs215v1-ehs215
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
5. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F, Lane DA. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A Joint Consensus Document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 681–695.
6. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–1318
7. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, Rickli H, Spannagl M, Ziegler B, Verheugt F, Huber K. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGAR) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743–9.
8. Höchtel T, Sinnaeve PR, Adriaenssens T, Huber K. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: update 2012. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2012 1: 79.
9. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.

10. Schiele F, Meneveau N. The role of the interventional cardiologist in selecting antiplatelet agents in acute coronary syndromes: a 10-question strategy *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2012; 1: 170-176.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *CHEST* / 141 / 2 / Febr, 2012 Suppl.