

## Antiplaquetarios

Dra. Lilliana Chaves Brenes

Médico Cardióloga. Clínica San Fernando.

Editora Jefe de la Revista Costarricense de Cardiología. lchavesb@ice.co.cr.

Recibido 22-VI-2012. Aceptado 24-IX-2012

### RESUMEN

**Introducción:** Con el advenimiento de los antiplaquetarios se dio un gran avance en el tratamiento de los eventos tromboticos, de tal forma que se revoluciona el tratamiento del infarto y el Accidente Vascular Cerebral. Con la combinación de los antiplaquetarios se potencia el efecto antitrombotico, mejorado los resultados y la reversión de los eventos, sin embargo, aumenta los efectos secundarios como el sangrado. Aproximadamente, existe alrededor de 20 fármacos antiplaquetarios, algunos se administran oral o intravenosamente como el tirofiban, abciximab, y la eptifibatida. En la presente revisión hablaremos solamente de la terapia oral de los principales antiplaquetarios orales, sus efectos secundarios, sus indicaciones y precauciones. Aunque, muchas veces se administra los medicamentos plaquetarios en dosis correctas no siempre se puede ver la recanalización del vaso sanguíneo debido a un síndrome de resistencia a los antiplaquetarios.

**Palabras claves:** antiplaquetarios, Aspirina, Clopidogrel, Trifluzal, Cilostal, Tricagrelor, Prasugrel, trombosis y sangrado.

### ABSTRACT

#### Antiplatelets

The advent of antiplatelet agents was a major advance in the treatment of thrombotic events, so that are revolutionizing the treatment of heart attack and stroke. The combination of antithrombotic antiplatelet gave better effect and improvement results and reverse of events. However, increases the side effects such as bleeding. Approximately exists around twenty antiplatelet drugs, some are administered orally or intravenously as Tirofiban, Abciximab and Eptifibatide. In this review we will talk only therapy of oral antiplatelet main, side effects, indications and precautions. Although often administrated the correct dose antiplatelet drugs, those can not always obtain the blood vessel recanalization due to resistance: syndrome antiplatelets.

**Key words:** Antiplatelet agents, Aspirin, Clopidogrel, Trifluzal, Cilostal, Tricagrelor, Prasugrel, thrombosis, bleeding.

El presente artículo de revisión tiene la finalidad de ayudar al médico en el uso y las indicaciones de los tratamientos antiplaquetarios.

Los efectos antiplaquetarios y anticoagulantes han jugado un papel relevante en el tratamiento del síndrome coronario agudo, los accidentes vasculares cerebrales y la enfermedad arterioesclerótica de miembros inferiores, sobre todo en la última década es gracias a su utilización que se han revertido los eventos tromboticos sin secuelas para los pacientes dando así la posibilidad de una revascularización efectiva.

Las lesiones ateroscleróticas abarcan principalmente la capa media, la capa endotelial de la arteria y es en el lumen arterial donde se desencadena todo el fenómeno trombotico. El endotelio vascular cuenta con un sistema anticoagulante que incluye varias sustancias como las proteínas anticoagulantes: la proteína C, la proteína S, la

antitrombina III, el sulfato de heparan, el óxido nítrico, las prostaciclinas, el CD39 y la ectonucleo peptidasa son las responsables de la anticoagulación.

Actualmente, se encuentran en el mercado toda una gran variedad de antiplaquetarios y anticoagulantes, los cuales actúan en las diferentes etapas de la coagulación sanguínea, estos medicamentos con diferentes características farmacológicas ayudan en la reversión de los eventos isquémicos.

En la mayoría de los casos, tenemos que usarlos en combinación para lograr detener la trombosis. Estas diferentes combinaciones deben realizarse con el mayor cuidado posible para evitar la complicación más frecuente que es el sangrado, por esto, es necesario dominar la mayor información posible de cuáles son las dosis y los antídotos en caso de sangrado.

Iniciaremos nuestra revisión con los siguientes antiplaquetarios:

## ASPIRINA

La aspirina interfiere con la síntesis de prostaglandinas, en donde ejerce su efecto antiplaquetario a través de la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 a dosis bajas y en dosis elevadas como inhibidor no selectivo de Cox.

La Cox1 de las plaquetas generan PGI<sub>2</sub> (esta enzima la prostaglandina PGH-sintetasa es la responsable de la formación de PGH<sub>2</sub>, el precursor del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). (1) En las plaquetas humanas el TXA<sub>2</sub> proporciona un mecanismo para amplificar la señal de activación debido a que se sintetiza y se libera en respuesta de varios agonistas plaquetarios como el colágeno, ADP(adenosina di fosfato), el factor de activación plaquetaria, la trombina que a su vez induce una agregación plaquetaria irreversible. (2).

El principio activo es el ácido acetilsalicílico.

El efecto terapéutico de la aspirina es dosis dependiente este factor es muy importante porque el efecto antitrombótico se obtiene administrando la dosis de 75 a 100 mg, esta dosis se utiliza para prevención de trombosis coronaria y en dosis elevadas de 500 a 1000 mg tienen un efecto antiinflamatorio, analgésico, antiproliferativo y antipirético.

La aspirina también está indicada para el tratamiento de la fiebre reumática, en el control de reacción inflamatoria de enfermedades traumáticas y autoinmunes como: el Lupus, la artritis reumatoide y la enfermedad de Kawasaki. (8) La misma se utiliza en las pacientes embarazadas con síndrome antifosfolípido para la prevención de trombosis venosas, arteriales y los abortos. También, se usa en las pacientes embarazadas que cursan con Pre-eclampsia para reducir morbilidad (17,18).

Estudios epidemiológicos demuestran que la utilización de aspirina en dosis baja reduce la incidencia de cáncer de pulmón (12,13) y cáncer de colon (14, 15,16).

La vida media de la aspirina es de 20 minutos pero el efecto anti-trombótico se mantiene hasta 48 horas después de administrar la dosis (2)

### **El efecto de la aspirina se puede medir con la prueba de prolongación del tiempo de sangrado.**

Es importante enfatizar que si el paciente toma aspirina con cubierta entérica el efecto terapéutico lo observaremos en 3 o 6 horas después de su administración. Si, solo se cuenta con esta presentación en caso de un síndrome coronario agudo debe masticarse el medicamento para obtener el efecto antiplaquetario deseado. En el tratamiento del infarto del miocardio debe administrarse aspirina sin cubierta entérica.

### **La duración del efecto antiplaquetario oscila entre 4 a 10 días, que es el promedio de vida de las plaquetas.**

Las indicaciones de la aspirina son:

En Angina estable, Síndrome Coronario Agudo (infarto del miocardio ó angor inestable), en caso de intervencionismo coronario

agudo, en prevención primaria y secundaria de pacientes con riesgo cardiovascular (30,31).

La dosis antiplaquetaria es de: 75 mg a 100mg. Después de la administración de la aspirina los niveles en el plasma aparecen entre los 5 y 30 minutos teniendo el pico máximo de concentración a los 30 minutos y prolongándose hasta 2 horas.

La vía de eliminación del plasma es de 15 a 20 minutos pero la inhibición plaquetaria persiste hasta 7 días.

Los pacientes tratados con aspirina tiene una reducción de riesgo de complicaciones cardiovasculares de un 25 % independientemente de cuál fuera el territorio vascular involucrado cerebral, miocárdico o vascular periférico.(32)

### **Contraindicaciones:**

- Úlcera gástrica o duodenal, gastritis aguda o crónica.
- Alergia a la aspirina.
- Trastornos de coagulación que cursen con sangrado como la hemofilia.
- Accidente vascular hemorrágico.

Si el paciente es menor de 16 años y cursa con cuadro viral no se recomienda administrar por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.

Las principales interacciones medicamentosas farmacodinámicas de la aspirina las tiene con los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) sobre todo con el Ibuprofeno,

También con el uso de diuréticos aumenta el riesgo de insuficiencia renal en pacientes deshidratados, inhibidores selectivos de serotonina aumenta el riesgo de sangrado. Con el uso concomitante de insulina y sulfonilurea aumenta el efecto hipoglucemiante. Con la ciclosporina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, con la vancomicina el riesgo de ototoxicidad y con anticoagulantes aumento de riesgo de sangrado.

Metabolismo de la aspirina sufre su primera modificación a nivel hepático donde se hidroliza parcialmente a ácido salicílico, también se hidroliza a ácido acético y salicilato por esterasas en los tejidos y en la sangre.

La excreción de la aspirina la realiza a través del riñón y una pequeña porción a través del hígado.

## CLOPIDOGREL

Es un antiplaquetario que pertenece al (grupo de los tienopiridina) Es un profármaco que actúa mediante la inhibición irreversible de un receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, el cual inhibe la agregación plaquetaria y la unión de plaquetas por medio de la fibrina. (3) Al bloquearse este receptor impide la activación de la vía de la glicoproteína IIb/IIIa.

La respuesta del clopidogrel de inhibir las plaquetas se determina genéticamente.

Las tabletas tienen la siguiente presentación de 75mg y de 300mg.

### Antiplaquetarios

Dra. Lilliana Chaves Brenes

**La inhibición plaquetaria puede ser demostrada 2 horas posteriores a su administración**, pero, como la mayoría de las veces se necesita el efecto antiplaquetario de inmediato, **se debe administrar una dosis de carga de 300 a 600 mg. La carga de 600mg de clopidogrel inhibe casi por completo la agregación plaquetaria unas 2 horas, mientras que una carga de 300mg se necesitan de 24 a 48 horas para obtener el mismo grado de inhibición plaquetaria.**(5)

**Si el paciente toma estatinas la dosis correcta de carga es de 600mg.** (23)

Las indicaciones del clopidogrel son similares a la aspirina se usa en la prevención de eventos isquémicos y en el tratamiento de estos.

Esta indicado en síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST. En los protocolos de tratamiento se usa concomitantemente con la aspirina. En todas las guías internacionales se recomienda su uso en intervencionismo percutáneo angioplastia y stent coronario.

Las principales interacciones medicamentosas del clopidogrel es con los inhibidores de bomba de protones (omeprazole, esomeprazole) y otros fármacos como la cimetidina, el etravirine debido a la inhibición de la CYP2C19. Otros medicamentos como: la claritromicina, la fluoxetina, la fluvoxamina, el ketoconazol y el voriconazole inhiben las otras enzimas del CYP3A4 que son responsables de activar el clopidogrel, es fundamental recordar que es un profármaco. (4)

La falta de respuesta del clopidogrel en algunos pacientes, es sobre todo, por interacciones medicamentosas, especialmente, se ha mencionado por el uso concomitante de algunas estatinas lipofílicas (simvastatina, atorvastatina y lovastatina (21), sin embargo, en el estudio Credo no demostró que el efecto fuera clínicamente significativo (20).

Además, existe un grupo de pacientes que sufren de un fenómeno de resistencia al clopidogrel. (6)

**Recordemos que al suspender el clopidogrel su efecto antiplaquetario se prolonga 7 días, por lo cual, si el paciente se va a someter a un procedimiento quirúrgico debe tomarse en cuenta la suspensión del medicamento antes de la cirugía.**

En el protocolo para pacientes que van a ser sometidos a angioplastia coronaria se recomienda la administración 2 horas antes del procedimiento de una dosis carga de 600mg de clopidogrel o 24 horas antes de procedimiento. Y la coadministración de aspirina, la cual se recomienda mantener por lo menos 12 meses, mientras se da el proceso de reepitelización del stent.

Como en los otros antiplaquetarios el efecto adverso principal es el sangrado. Si el paciente va a ser sometido a cirugía de bypass se recomienda la suspensión 7 días antes del procedimiento para evitar el exceso de sangrado.

La resistencia del clopidogrel fue descrita en pacientes voluntarios sanos como una variable preexistente (7)

Los polimorfismos genéticos del CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 con dos variantes alélicas pierde su función y su impacto genético esta

por evaluarse. Este polimorfismo explicaría la variable respuesta al medicamento en el 12 % de los pacientes. (8)

En numerosos estudios se ha descrito la variabilidad de inhibición del receptor P2Y12 en los pacientes que toman clopidogrel; esto genera también un fenómeno llamado elevada reactividad de las plaquetas que está asociado al aumento de eventos trombóticos en este grupo de pacientes (9).

En el Síndrome Coronario Agudo y en la insuficiencia cardiaca existe una reactividad plaquetaria aumentada (24).

Este fenómeno de resistencia al clopidogrel se presentan con más frecuencia en pacientes con Diabetes mellitus, Dislipidemias y tabaquismo, ya que existe producción de otras sustancias que son pro-agregantes plaquetarias (25).

Los pacientes que toman ciertos medicamento como los calcioantagonistas presentan respuesta variable al efecto antiplaquetario debido a que todos comparten el mismo citocromo p450 para su metabolismo (22).

## TRIFLUZAL

Es un derivado de los salicilatos, pero no de la aspirina, su mecanismo de acción antiplaquetaria lo hace a través de la inhibición del tromboxano A2 bloqueando irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa 1. Y no altera la prostaciclina vascular que tiene efecto anticoagulante.

Dosis: 300 mg por día.

Este medicamento no debe usarse en pacientes alérgicos a la AINES, ni pacientes con historia de reacciones de bronco-espasmo, asma, rinitis alérgica, esta contraindicado en pacientes con úlcera péptica y gastritis.

Las indicaciones de este medicamento son la profilaxis de trombosis coronaria y cerebral. (19)

## CILOSTAZOL

Es un derivado de 2-oxoquinolone que tiene 5 propiedades benéficas: un efecto vasodilatador, antiplaquetario, propiedades anti-proliferativas que reducen las células del músculo liso y la hiperplasia de las células endoteliales (10).

La presentación de las tabletas es de 50 mg y 100mg.

Las indicaciones son en pacientes con enfermedad vascular periférica.

La metabolización en el hígado es en el citocromo P450.

La dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día.

**Tiene interacciones medicamentosas con los antibióticos macrolidos, anti fúngicos, calcio antagonistas e inhibidores de bomba de protones.**

## TICAGRELOR (BRILINTA)

Es un antiplaquetario que ejerce este efecto por la inhibición del receptor P2Y12. No requiere de activación metabólica.

Antiplaquetarios

Dra. Lilliana Chaves Brenes

El ticagrelor fue aprobado por la FDA en el 2011 como otra alternativa para el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo, sobre todo en aquellos casos de resistencia al Clopidogrel.

En la actualización de las guías de la American Heart Association y la American College of Cardiology se recomienda en el tratamiento del infarto o la angina inestable el uso de la aspirina con un nivel de evidencia A, si el paciente lo tolera, se da la opción de usar terapia combinada con el clopidogrel (Nivel de evidencia B) o el ticagrelor (nivel de evidencia C), o el prasugrel en pacientes con terapia invasiva (nivel de evidencia C) en la angina inestable o el infarto del miocardio y en aquellos pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos este tratamiento se recomienda mantenerlo por 12 meses posteriores al procedimiento.

La inhibición plaquetaria es reversible con el ticagrelor esto lleva a las siguientes desventajas: primero, que al suspender el medicamento se dé un efecto rebote que puede desencadenar una trombosis. La segunda es que tiene que ser administrado dos veces al día, porque posee una vida media corta. Y la tercera es que no se puede exceder la dosis de 100mg de aspirina en los pacientes que toman ticagrelor porque aumenta el riesgo de sangrado.

Sin embargo, tiene una ventaja: con la administración del medicamento se logra un mayor grado de inhibición plaquetaria a las 2.5 horas comparado con el clopidogrel.

Las indicaciones de este medicamento son para tratamiento y prevención de eventos trombóticos cardiovasculares. La evidencia de la eficacia del medicamento se comprobó en el estudio Plato.

Los principales efectos adversos: son la disnea reportada en el 14 % de los pacientes. Dolores de cabeza se presentan en el 6.5%, tos en un 4.9% de los paciente. Un efecto importante es que induce bradicardias en el 1.7 % de los pacientes, en el estudio Plato se vio un incremento de las pausas sinusales. Al prescribir se debe tener especial cuidado en con los pacientes que tienen bradicardia extrema, pues el medicamento disminuye la frecuencia cardíaca. Y se potencializa el efecto bradicardizante de los betabloqueadores y calcioantagonistas.

El ticagrelor es metabolizado a nivel hepático en el citocromo CYP3A Dosisificación: Se administra una dosis de carga de 2 tabletas de 90 mg (180mg) y se continúa con 90mg dos veces al día. Concomitantemente se utiliza con una dosis de carga de 325 mg de aspirina y la dosis de mantenimiento de 81mg de aspirina(29).

Mecanismo de acción ejerce su efecto antiplaquetario a través de la **inhibición reversible** del receptor de la plaqueta P2Y12.

El mayor efecto antiplaquetario ocurre a las 1.5 horas de administrado.

Las principales interacciones medicamentosas se dan con sustancias que se metabolizan a nivel de citocromo CYP3A4.

Las drogas que se metabolizan en este citocromo son los itracozoles o las estatinas principalmente la simvastatina, claritromicina y los calcio-antagonistas.

Las contraindicaciones de este medicamento son: la evidencia de sangrado intracraneano o sangrado activo a cualquier nivel, no

debe prescribirse a pacientes con enfermedad hepática severa, en embarazo, ni en lactancia. Tampoco, existe experiencia de este medicamento en el paciente pediátrico.

La suspensión del medicamento para cirugía debe realizarse por lo menos 5 días antes.

El ticagrelor puede ser administrado concomitantemente con heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa, inhibidores de bomba, con los inhibidores de angiotensina y con betabloqueador, pero con precaución.

## PRASUGREL

Es también una tienopiridina un inhibidor de la activación y agregación plaquetaria en el receptor P2Y12 ADP. Su indicación es para pacientes con Síndrome Coronario Agudo o pacientes que van a ser sometidos a angioplastia con colocación de stent.

En el estudio Triton TIMI 38 Prasugrel demuestra en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo e intervención coronaria que existe una reducción de eventos isquémicos, menor trombosis del stent, pero con mayor riesgo de sangrado. El punto final primario evaluado en el estudio es la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) no fatal, o accidente cerebro-vascular (ACV) no fatal.

La incidencia del punto final primario fue menor con prasugrel comparado con clopidogrel, 9,9% vs. 12,1%, HR 0,81, IC 95% 0,73-0,90,  $p < 0,001$ , tanto precozmente (antes de los 3 días, 4,7% vs 5,6% con clopidogrel,  $p = 0,01$ ), como a mediano y largo plazo (5,6% vs 6,9%,  $p = 0,003$ ). Estas diferencias se debieron principalmente a una reducción significativa en la tasa de IAM no fatal; no se verificaron diferencias importantes en las cifras de muerte cardiovascular o de ACV. En el análisis de los subgrupos preestablecidos el prasugrel demostró un mejor desempeño: en los 3146 pacientes diabéticos la diferencias parecieron aún mayores: 12,2% de eventos con prasugrel vs 17,0% con clopidogrel,  $p < 0,001$ . El prasugrel redujo la incidencia de trombosis del stent definida o probable, tanto con stents convencionales como con stents con drogas.

En la evaluación de reducción de todas las causas de mortalidad cardiovascular no mostró diferencias con el tratamiento de clopidogrel (28).

Pero, en este estudio se observó que existen tres grupos de mayor riesgo de sangrado y complicaciones con el medicamento; estos son aquellos pacientes mayores de 75 años, también los que tenían peso menor a 60 kg y en aquellos que habían sufrido antecedentes de accidente vascular cerebral previo; en estos grupos no se recomienda el tratamiento . (27)

El antídoto es la administración de plaquetas con 6 horas posteriores a la carga.

Este fármaco tiene una vida media de 7 horas con un pico de absorción a los 30 minutos , el efecto antiplaquetario es de 7 a 10 días.

Las tabletas del Prasugrel vienen en presentación de 10 mg y contienen lactosa.

En caso de necesitar el paciente cirugía debe suspenderse el prasugrel 7 días antes para evitar el sangrado.

### Antiplaquetarios

Dra. Lilliana Chaves Brenes

Para la prescripción del Prasugrel se recomienda darse una dosis de carga de 60 mg y luego se continúa con 10 mg por día. En pacientes con peso menor de 60 kg se recomienda una dosis de 5 mg por día.

Este medicamento no se recomienda en pacientes con padecimientos gastrointestinales como ulcera, gastritis, ni con antecedentes de sangrado intracraneano o pacientes mayores de 75 años.

Dentro de los eventos adversos del medicamento está la Purpura trombocitopénica trombótica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patrono C., Bachmann F., Baigent Colin et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Rev. Esp. de Cardiología 2004; 57(10): 963-80.
2. Patrono C. Aspirin as an ant platelet drug. N. Engl. J. Med 1994; 330: 1287-94.
3. Savi, P. Zachayus J. L., Desque-touchard N. et al. (2006). The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. Proceeding of National Academy of Sciences of USA 103(29): pp. 11069-11074.
4. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., et al. (2009). Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 301 (9): pp. 937-44.
5. Müller I., Seyfarth M., Rüdiger S., Wolf B. Pogatsa-Murray G., Schömig A., et al. Effect of high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart. 2001; 85: 92-3.
6. Anne Bellemain-Appaix MD Gilles Montalescot M. D., PHD, et al. Slow Response to Clopidogrel predicts low response J. Am. Coll. Cardiol 2010; 55(8) 815-822.
7. Lau W., Gurbel P.A., Watkins P.B., Neer C.J. Hopp A.S., Carville D.G., et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation. 2004; 109: 166-71.
8. Tabassome Simon, MD, PH.D., Celine Verstuyft , Pharm. D. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular events. NEJM2009; 360 (4): 363-75.
9. Bonello L., Tantry US, Marcucci R; et al. Working Group on High On treatment Platelet Reactivity Consensus and future Directions of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate, J. Am. Coll Cardiology 2010 56:12 919-933.
10. Eikeboom JW, Hish J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis ,9th ed: American College of Chest Physicians evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012 Feb; 141 (2 Suppl).
11. Jeffrey L. Anderson M.D. F.A.C.C., F.A.H.A.; R. Scott Wright, M.D., F.A.C.C. et al. Ticagrelor Joins Clopidogrel and Prasugrel in update NSTEMI Guidelines. Pharma & Healthcare 2012.
12. Akhmedkhanov, et al. Aspirin and lung cancer in women. Br J. Cancer 2002 87(11): 1337-8.
13. Moysich K.B., Menezes R.J. Ronsani A. et al. Regular aspirin use and lung cancer risk BMC Cancer 2002 N.º 2: 31.
14. Thun M.J., Namboodiri MM, Heath CW Aspirin use reduced risk of colon cancer N. Eng. J. Med. 1991, 325(23)1593-6.
15. Baron, et al. A randomized trial of aspirin use and risk for colorectal adenomas N Eng J Med 2003: 348(10)89: 1-9.
16. Chan, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory Drugs and Risk of Colon cancer JAMA 2005, 294(8)914-23.
17. Cunill Lopez Maria et al. Dosis bajas de aspirina en la preeclampsia leve. Rev. Cubana Obstet Ginecol 1997; 23(1): 43-48. 2
18. Lisa M Askie PHd,et al Antiplatelet agents for Prevention of pre-eclampsia: meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 Vol. 369 N 9575: 1791-1798.
19. Mc Neely W., Goa KL. Triflusal. Drugs 1998; 55: 823-33.
20. Saw J., Steinhubl S.R., Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel atorvastatina clinical interaction from secondary analysis of randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. Circulation2003; 108: 921-24.
21. Lau W.C., Waskell L.A.,Watkins P.B. Neer C.J., et al. Atorvastatin reduces the ability clopidogrel to inhibit platelets: a new drug intertion. Circulation 2003; 107: 32-37.
22. Siller-Matula J.M., Lana I., Crist G. et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of Clopidogrel. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52: 1557-63.
23. Müller I., Besta F., Schulz C. et al. Effects of statinas on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. Circulation 2003; 108: 2195-97.
24. Serebruany V.L., Malinin A.I., Jerome S.D., et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the plavix use for treatment of congestive heart failure (Pluto-CHF) Trial. Am Heart J 2003; 146: 713-20.
25. Csiszar A., Stef G. Pacher P. et al. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 557-58.
26. Dussailant G., Zapata M., Fardella P. et al. Frecuencia y características de la Resistencia a aspirina en pacientes cardiovasculares chilenos. Rev. Med. Chile 2005; 133: 409-17.
27. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D., et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am. Heart. J. 2007; 153: 66.e9-66.e16.
28. Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Witold Ruzyllo, M.D., Shmuel Gottlieb, M.D., Franz-Joseph Neumann, M.D., Diego Ardissino, M.D., Stefano De Servi, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Jeffrey Riesmeyer, M.D., Govinda Weerakkody, Ph.D., C. Michael Gibson, M.D., and Elliott M. Antman, M.D. for the TRITON-TIMI 38 Investigators Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N. Engl. J. Med. 2007; 357:2001-2015.
29. Mahaffey KW, wojdyla DM, Carroll K ,et al. Tricagrelor compared with clopidogrel by geographi region in the platelet inhibition and Patient outcomes (Plato Trial) Circulation .2011;124:544-54.
30. Smith J.B., Willis AI Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nat. New boil. 1971; 231: 235-37.
31. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy.Prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
34. Antithrombotic trialists Collaborative. Collaborative meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy.Prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.