

Άρθρο Ανασκόπησης

Τριφλουσάλη: Ένα Παλιό Φάρμακο στη Σύγχρονη Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπευτική. Ανασκόπηση του Μηχανισμού Δράσης, της Χρήσης, της Αποτελεσματικότητας και της Ασφάλειάς του.

ΕΚΤΩΡ ΑΝΝΙΝΟΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ², ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΠΑΣΤΡΩΜΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΘΕΟΔΩΡΑΚΗΣ², ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΒΑΡΔΑΣ³

¹ Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακής Έρευνας

² Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ερρίκος Ντυνάν»

³ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κορήτης, Ηράκλειο Κορήτης

Λέξεις ευρετηρίου:

Τριφλουσάλη, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρόληψη.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:

10 Ιανουαρίου 2008

Ημερ. αποδοχής:

20 Φεβρουαρίου 2009

Διεύθυνση

Επικοινωνίας:

Γεώργιος
Ανδρικόπουλος

Παρμενίωνος 18,
Θρακομακεδόνες
136 76

e-mail:

andrikop@hotmail.com

Η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος παραμένει σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας στις Δυτικές Κοινωνίες παρά την παγκόσμια προσπάθεια ελέγχου των παραγόντων κινδύνου και την διαδεδομένη χρήση φαρμάκων επιπλέον των υγιεινοδιατροφικών παρεμβάσεων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η συνακόλουθη υπερπηκτική κατάσταση αποτελούν σαφώς αναγνωρισμένες συνιστώσες της διαδικασίας της προόδου και κλινικής εκδήλωσης της αθηρωμάτωσης. Χάρη στη διαπίστωση αυτή, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται σήμερα ευρύτατα στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καθώς και στη οξεία φάση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο δεν είναι άμοιρα παρενεργειών και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται με περίσκεψη, ιδίως σε ευπαθείς πληθυσμιακές ομάδες. Κατά συνέπεια, η ανάπτυξη αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων δραστικών ουσιών είναι αναγκαία. Το παρόν άρθρο ανασκοπεί τα τρέχοντα δεδομένα γύρω από την τριφλουσάλη και εξετάζει τις χημικές ιδιότητες, τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του, με βάση συγκριτικές κλινικές μελέτες με άλλα καθιερωμένα φάρμακα της κατηγορίας.

Παρά τα προληπτικά μέτρα και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης, ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων στα περισσότερα κράτη του Δυτικού κόσμου παραμένει υψηλή. Οι διαστάσεις επιδημίας που έχουν λάβει η παχυσαρκία, ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού είναι οι κατεξοχήν υπαίτιοι για το γεγονός αυτό, το οποίο έχει και σοβαρές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις.¹⁻⁴ Πάνω από 200.000 άτομα στις ΗΠΑ υφίστανται υποτροπιάζοντα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) κάθε

χρόνο, αριθμός που αντιστοιχεί στο 29% των συνολικών ετήσιων εγκεφαλικών επεισοδίων.⁵ Με δεδομένο ότι το ετήσιο κόστος των εγκεφαλικών ανέρχεται στα \$55,8 δις, τα υποτροπιάζοντα επεισόδια αναλογούν σε επιβάρυνση της τάξης των \$16 δις κάθε χρόνο.¹ Στον ελληνικό πληθυσμό, η συνολική επίπτωση του πρωτοεμφανιζόμενου ΑΕΕ υπολογίζεται σε 343,6/ 100000 με διακύμανση από 7,3-2661,1/ 100000 αναλόγως με την ηλικία και το φύλο. Η θνητότητα σε 1 έτος είναι 35,9% στους άνδρες και 41,8% στις γυναίκες.⁶ Όπως γίνεται φανερό, η επίπτωση της νόσου είναι σχετικά

υψηλή στη χώρα μας πιθανότητα λόγω της αυξημένης κατανάλωσης άλατος και του υψηλού επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης.

Τα αθηροθρομβωτικά συμβάντα σχετίζονται με την πρόοδο της αθηρωματικής διεργασίας αλλά και την επίδραση αιμοδυναμικών παραγόντων, ενώ και η συμβολή υπερπηκτικότητας θεωρείται ουσιώδης με τα αιμοπετάλια να διαδραματίζουν κεντρικό παθογενετικό ρόλο. Για το λόγο αυτό, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής νόσου.^{7,8} Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνουν τη νευραλγική θέση της ασπιρίνης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας καθώς όλοι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φάρμακο μόνο ή σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη.⁹⁻¹¹ Σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής επίσης η ασπιρίνη χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο ΑΕΕ ή επί αντένδειξης των κουμαρινικών αντιπηκτικών.^{12,13}

Πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 50-325mg την ημέρα ή 50mg σε συνδυασμό με 200mg διπυριδαμόλης δις ημερησίως θεωρείται η ενδεδειγμένη αγωγή για την πρόληψη των υποτροπών σε ασθενείς με ιστορικό μη καρδιογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλοπιδογρέλη ως μονοθεραπεία. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2008 για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, η τριφλουζάλη προτείνεται για πρώτη φορά ως εναλλακτική των ανωτέρω αγωγή. Η σύσταση αυτή βασίζεται στις διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες TACIP και TAPIRSS που ανέδειξαν το φάρμακο αυτό εφάμιλλο της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη και με λιγότερες παρενέργειες.¹⁴⁻¹⁶

Στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από αντικατάσταση βαλβίδος με βιοπροσθετική, εφαρμόζεται αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και εν συνεχεία με κουμαρινικά ή ασπιρίνη, αναλόγως με την αντικατασταθείσα βαλβίδα, ενώ παρατηρείται αξιοσημείωτη ποικιλία στο είδος της αγωγής σε διάφορα χειρουργικά κέντρα. Μικρές κλινικές μελέτες σημειώνουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με τικλοπιδίνη ή τριφλουζάλη αποτελεί μια υποσχόμενη εναλλακτική της ουαρφαρίνης επιλογή στην πρωτογενή πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων στους ασθενείς αυτούς.¹⁷⁻¹⁹

Προβλήματα σχετιζόμενα με τη χρήση της ασπιρίνης

Παρά την καθολική αποδοχή που απολαμβάνει η ασπιρίνη και την αναμφισβήτητη κλινική της αποτελεσματικότητα, σε πολλές περιπτώσεις η χρήση της είναι προβληματική, όπως στους ηλικιωμένους όπου ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών είναι υπολογίσιμος ιδίως επί σημαντικής συννοσηρότητας ή ταυτόχρονης χρήσης πολλών φαρμάκων. Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό είναι κοινώς γνωστή συνέπεια της χρήσης σαλικυλικών, είναι δοσοεξαρτώμενη και δυνητικά σοβαρή.^{20,21} Σε ασθενείς άνω των 60 ετών, ακόμα και μικρές δόσεις ενοχοποιούνται για το 1/3 σχεδόν των σοβαρών αιμορραγιών του πεπτικού. Παράλληλα, η ασπιρίνη παρουσιάζει αρκετές παρενέργειες σε περιπτώσεις άσθματος, χρόνιας παραρρινικολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων.²² Επιπρόσθετα, η δράση της καθώς και εκείνη της κλοπιδογρέλης, είναι ελαττωμένη σε ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού που φθάνει το 15% εξαιτίας γενετικώς καθοριζόμενων μηχανισμών αντίστασης.²⁴⁻²⁷ Επίσης σε ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD η ασφάλεια της χορήγησής της είναι αμφιλεγόμενη, αν και η συχνότητα των αιμολυτικών επιπλοκών είναι μικρή και το φάρμακο είναι μάλλον ασφαλές ιδίως σε χαμηλές δόσεις.^{28,29} Γενικότερα, γίνεται φανερό ότι τα αντιθρομβωτικά φάρμακα απέχουν από το ιδανικό λόγω των δυσκολιών στη χρήση τους και την παρουσία παρενεργειών. Γι' αυτό το λόγο η ένταξη νέων δραστικών ουσιών με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα, αλλά και μειωμένο δυναμικό επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών καθώς και αιμορραγικών επιπλοκών θα αποτελούσε χρήσιμη προσθήκη στη σύγχρονη φαρμακευτική φαρέτρα.

Πρόσφατα, τόσο οι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X όσο και οι αναστολείς της θρομβίνης κυκλοφόρησαν σε μορφή που λαμβάνεται από το στόμα και έχουν επιτύχει εντυπωσιακά αποτελέσματα στην μετεγχειρητική προφύλαξη έναντι των φλεβοθρομβώσεων. Σε ζωικά μοντέλα, η μελαγατράνη έχει δείχθει αποτελεσματική στην πρόληψη θρομβώσεων σε μηχανικές βαλβίδες.³⁰ Οι αναστολείς του παράγοντα Xα ριβαροξαμπάν και οταμιξαμπάν είναι ισχυροί αντιθρομβωτικοί παράγοντες συγκρίσιμοι με την κλασική ηπαρίνη και την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ενοξαπαρίν στην προφύλαξη από φλεβικές θρομβοεμβολές μετά από μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις ή αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αντίστοιχα.^{31,32} Ωστόσο, διάφορες επιφυλάξεις έχουν εκφραστεί σχετικά με την ασφάλειά

τους καθώς έχουν περιγραφεί υποτροπές των θρομβώσεων με τη διακοπή τους αλλά και περιστατικά ηπατοτοξικότητας με άνοδο των τιμών των ηπατικών ενζύμων.³³ Τα νέα αντιαιμοπεταλιακά, όπως το πρασουγκρέλ έχουν να επιδείξουν σημαντική μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αλλά με το κόστος των σημαντικά αυξημένων σοβαρών αιμορραγιών.³⁴

Τριφλουσάλη

Η τριφλουσάλη αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική επιλογή στην ασπιρίνη. Σχετίζεται χημικά με αυτή και αναστέλλει την κυκλο-οξυγενάση-1 των αιμοπεταλίων, χωρίς να παρεμβαίνει στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης ενισχύει την παραγωγή NO και αυξάνει τη συγκέντρωση των κυκλικών νουκλεοτιδίων. Χάρη στην πολλαπλότητα αυτή της δράσης του, παρουσιάζει συγκρίσιμη της ασπιρίνης αποτελεσματικότητα και συγχρόνως λιγότερες παρενέργειες.³⁵

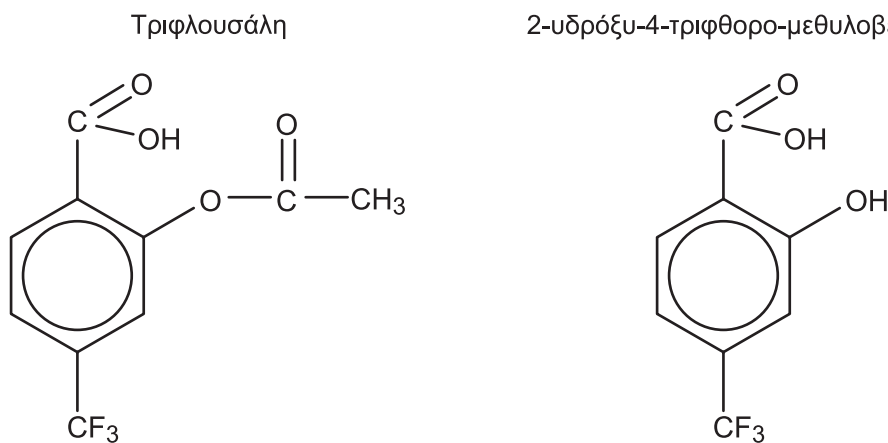
Χημικές ιδιότητες και φαρμακοκινητική της τριφλουσάλης

Η τριφλουσάλη ή 2-ακετυλοξυ-4-τριφθορομεθυλβενζοϊκό οξύ είναι συγγενής δομικά με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) με τη διαφορά ότι φέρει μια τριφθορομεθυλική ομάδα στη θέση 4 (Εικόνα 1). Παράγεται με τη μορφή λευκών κρυστάλλων και τήκεται στους 110° C.³⁶ Χορηγείται από το στόμα, απορ-

ροφάται στο λεπτό έντερο και έχει βιοδιαθεσιμότητα από 83% ως 100%.^{37,38} Δεσμεύεται σχεδόν πλήρως στις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και διέρχεται με ευκολία τους οργανικούς φραγμούς. Κατά την ηπατική διόδο υφίσταται αποακετυλίωση σχηματίζοντας τον κύριο μεταβολίτη 2-ΟΗ-4-τριφθορομεθυλβενζοϊκό οξύ (HTB). Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) του αρχικού φαρμάκου στο πλάσμα είναι $0,5 \pm 0,1$ ώρες σε υγιείς ενήλικες ενώ εκείνη του μεταβολίτη $34,3 \pm 5,3$ ώρες. Η απέκκριση είναι κατ'εξοχήν νεφρική και αναλλοίωτη τριφλουσάλη, HTB και HTB συνδεδεμένο με γλυκίνη έχουν ανιχνευθεί στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση υπολογίζεται στα $0,8 \pm 0,2$ lt/h και $0,18 \pm 0,04$ lt/h για το μητρικό φάρμακο και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση αποκαθίσταται μετά 8-10 ημέρες αγωγής.^{39,40}

Στο ENY η συγκέντρωση του HTB κυμαίνεται από 0,011-0,034μg/ml, επίπεδο που στη βάση δεδομένων από in vitro μελέτες φαίνεται να ασκεί νευροπροστατευτικό ρόλο στη νόσο του Alzheimer.⁴¹ Η κινητική της τριφλουσάλης και του HTB δεν φαίνεται να τροποποιούνται αξιολογικά στους ηλικιωμένους και μετά 13 ημέρες θεραπείας με 300mg δις ημερησίως σε άτομα >80 ετών, δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση του φαρμάκου.^{35,40,42} Παρότι ο $t_{1/2}$ στους ηλικιωμένους ήταν μεγαλύτερος (0,92 ώρες για την τριφλουσάλη και 64,6 ώρες για το HTB), οι διαφορές αυτές μάλλον δεν έχουν κλινική σημασία και δεν επιτάσσουν δοσολογικές ρυθμίσεις. Επίσης η συμβατική αιμοδιάλυση έχει αναφερθεί ότι δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του HTB.³⁵

Η πρόσδεση του HTB στις πρωτεΐνες του πλάσματος φθάνει το 99% και δεν επηρεάζεται ουσιω-



Εικόνα 1. Χημική δομή της τριφλουσάλης και του μεταβολίτη 2-υδροξύ-4-τριφθορο-μεθυλοβενζοϊκό οξύ

δώς από τη θεοφυλλίνη, την εναλαπρίλη, την καφεΐνη ή την ουαρυφαρίνη, αλλά το ελεύθερο κλάσμα αυξάνεται από τα ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, ιβουπροφένη, πιροξικάμη, ναπροξένη). Επιπρόσθετα, το ΗΤΒ μπορεί σε υψηλές συγκεντρώσεις να ανταγωνιστεί την πρωτεϊνική δέσμευση, να αυξήσει τα ελεύθερα κλάσματα των ΜΣΑΦ, της γλισεντίδης και της ουαρυφαρίνης³⁵ και κατά συνέπεια να απαιτήσει τροποποίηση των δοσολογικών σχημάτων.

Εν αντιθέσει με άλλους αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών, η τριφλουζάλη πιθανότατα λόγω των πολλαπλών μηχανισμών δράσης της, δείχνει να αλληλεπιδρά σε μικρότερο βαθμό με την αντι-υπερτασική αγωγή. Στοιχεία από τη μελέτη TACIP υποδηλώνουν ότι η ανάγκη τέτοιων φαρμάκων ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που ελάμβαναν τριφλουζάλη παρά ασπιρίνη.^{43,44} Ιδίως όσον αφορά τους ΑΜΕΑ, αναφέρεται σε ανάλυση της μελέτης TIM ότι η συγχορήγηση ασπιρίνης αλλά όχι τριφλουζάλης, μπορεί να παρακωλύσει το αντι-υπερτασικό αποτέλεσμα και δυνητικά να επηρεάσει δυσμενώς την επιβίωση.⁴⁵ Η ενδεδειγμένη δόση του φαρμάκου στους ενήλικους είναι 600-900mg την ημέρα χορηγούμενη ως μία δόση 600mg ή 2 ή 3 δόσεις των 300mg κατά προτίμηση κατά τη διάρκεια ή μετά το γεύμα.

Μηχανισμός δράσης

Η τριφλουζάλη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την αλληλεπίδρασή τους με το υπενδοθηλίο, γεγονός τεκμηριωμένο τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο σε *in vitro* και *ex vivo* μελέτες και σε ζωικά μοντέλα θρομβογένεσης *in vivo*.⁴⁶⁻⁴⁸ Το φάρμακο αναστέλλει μη αναστρέψιμα την κυκλοξυγενάση-1 (COX-1) και ελαττώνει την παραγωγή της θρομβοξάνης B₂ (TXB₂) σε μικρότερο βέβαια βαθμό από ότι η ασπιρίνη, και η δράση του εκπίπτει μέσα σε 30 ημέρες από τη διακοπή της χορήγησης.⁴⁹ Η μείωση των επιπέδων 6-κέτο PGF₁ στον ορό είναι αμελητέα (8,8% έναντι 97,8% με τη χρήση ασπιρίνης) κάτι που υποδηλώνει ότι η αναστολή της COX-1 συμβαίνει εκλεκτικά στα αιμοπετάλια αφήνοντας σχετικά ανεπηρέαστη τη μεταβολική λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο βασικός μεταβολίτης ΗΤΒ είναι ενεργός, ασθενέστερος του μητρικού φαρμάκου, αλλά ενισχύει τη δράση του τελευταίου στην αναστολή της COX-1 σε αντίθεση με τον μεταβολίτη του ASA, σαλικυλικό οξύ, το οποίο δρα ανταγωνιστικά στο αρχικό φάρμακο.⁴⁸

In vitro, η τριφλουζάλη αναστέλλει την συσσώ-

ρευση των αιμοπεταλίων με σημαντικά μικρότερη IC₅₀ σε πλήρες αίμα παρά σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, γεγονός που στηρίζει την υπόθεση ότι τα ερυθρά τρόπον τινά ενισχύουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση του φαρμάκου. Σε έρευνες σχετικά με την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-υπενδοθηλίου, η τριφλουζάλη ελάττωσε την κάλυψη από αιμοπετάλια κατά 92%, ενώ η ασπιρίνη κατά 62%. Η επιφάνεια που κατελήφθη από αιμοπετάλια μειώθηκε κατά 89% (75% με την ασπιρίνη), ενώ εκείνη που κατελήφθη από ισχυρά προσδεδεμένα αιμοπετάλια στο αρτηριακό τοίχωμα (διεργασία εξαρτώμενη από τα μειωμένα επίπεδα cAMP) ελαττώθηκε κατά 25% (3% με την ασπιρίνη).⁴⁰

Επιπρόσθετα, η τριφλουζάλη μέσω ενεργοποίησης της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (cNOS) προκαλεί την παραγωγή NO από τα ουδετερόφιλα κατά 150% ενώ η ασπιρίνη μόνο κατά 60%. Συγχρόνως, αυξάνει τα επίπεδα του κυκλικού GMP (cGMP) και αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση του cAMP με αποτέλεσμα την μείωση της κινητοποίησης του ασβεστίου και της συνακόλουθης συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.⁴⁰

Εκ *vivo*, σε τομές εγκεφαλικού ιστού αρουραίων η τριφλουζάλη περιόρισε πιο αποτελεσματικά από την ασπιρίνη τον κυτταρικό θάνατο από επαναιμάτωση (21-47% έναντι 0-26%) καθώς και άλλους δείκτες οξειδωτικής βλάβης (25-30% έναντι 0-24% μείωση στην ενεργότητα της επαγόμενης συνθάσης του NO, 30-40% έναντι 0-35% μείωση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων).⁵⁰ *In vitro*, σε ανθρώπινα μονοκύτταρα, ελάττωσε την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ) ο οποίος είναι ρυθμιστικό στοιχείο της γονιδιακής έκφρασης που συμμετέχει μεταξύ άλλων και στον έλεγχο της έκφρασης των γονιδίων της COX και των κυτταροκινών. Η τριφλουζάλη ακόμη αναστέλλει την μετάφραση του mRNA του προσκολλητικού μορίου VCAM-1^{51,52} αλλά και την παραγωγή IFN-γ, IL-2, IL-3, IL-8 και TNF-α.⁵³

In vivo ζωικά μοντέλα έχουν κατοχυρώσει την αντι-αιμοπεταλιακή δράση της τριφλουζάλης. Η προκαλούμενη με ενδοκαρωτιδική έγχυση αραχιδονικού οξέος εγκεφαλική ισχαιμία σε ποντίκια, που οφείλεται στη δημιουργία πολλαπλών μικρών θρόμβων, είναι σημαντικά μικρότερη μετά από χρόνια χορήγηση τριφλουζάλης (60% προστασία σε σχέση με 27% με ισοδύναμη δόση ασπιρίνης).⁵⁴ Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν όταν η εγκεφαλική ισχαιμία επάγεται με έμφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή ηλεκτρικό ερεθισμό της καρωτίδας.^{55,56}

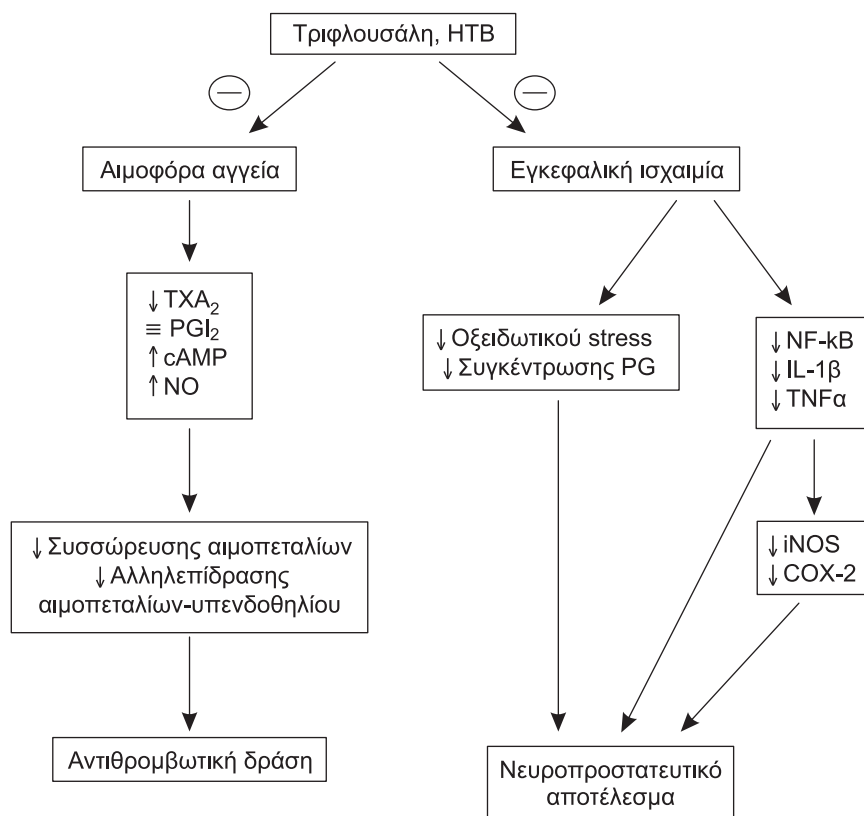
Στον άνθρωπο, η τριφλουζάλη έχει βρεθεί πιο

αποτελεσματική από το ASA στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με μέθοδο βασισμένη σε μετρήσεις ηλεκτρικής εμπέδησης ολικού αίματος. Ωστόσο, σε μια συγκριτική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο χρόνος ροής δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τη βασική μέτρηση, μετά 3-7 ημέρες αγωγής με 600-900mg τριφλουσάλης την ημέρα.⁵⁷

Πέρα από την αντιθρομβωτική δραστηριότητά της η τριφλουσάλη θεωρείται ότι προστατεύει με άμεσο τρόπο το νευρικό ιστό απέναντι σε διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα ισχαιμικά ή κυτταροτοξικά. Σε δόση 30mg/kg μείωσε τις βλάβες μετά από ένεση N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA)^{58,59} ενώ σε δόση 1, 10 και 50 mg/kg έδειξε νευροπροστατευτική δράση ενάντια στην βλάβη από ανοξία-επαναιμάτωση σε τομές από εγκέφαλο ποντικού και κατέστειλε την δραστηριότητα της LDH κατά 21, 42 και 47% αντίστοιχα.⁶⁰ Η ασπιρίνη στο ίδιο πείραμα παρουσίασε δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα αλλά ποσοτικά μικρότερο της τριφλουσάλης. Ανάλογες διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων παρατηρούνται και στην επίδρασή τους στις μεταβολικές οδούς της εγκεφαλικής βλάβης (οξειδωτικό stress, συσσώρευση προ-

σταγλανδινών, μεταβολισμός NO).⁶⁰ Ποικίλες θέσεις δράσης του φαρμάκου στο νευρικό ιστό έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το νευροπροστατευτικό δυναμικό του. Η τριφλουσάλη αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπών που προκύπτει από την εναλλαγή ανοξίας-επανοξυγόνωσης, ενώ το ΗΤΒ επιπλέον ενισχύει το ενδογενές αναγωγικό σύστημα της γλουταθειόνης.⁵⁰ (Οι διάφορες δράσεις της τριφλουσάλης παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 2).

Τόσο το μητρικό φάρμακο όσο και ο μεταβολίτης του, εκτός της μείωσης της παραγωγής προσταγλανδινών που κατακλύζει τον ισχαιμούντα ιστό λόγω της επανοξυγόνωσης⁶⁰, παρεμβαίνουν και στο μεταβολικό δρόμο του NO, υπεραποαγωγή του οποίου οδηγεί στη σύνθεση υπεροξυ-νιτριτών, πολύ δραστηκών ριζών ιδιαίτερα τοξικών για τους νευρώνες. Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη διαθεσιμότητα των ελευθέρων ριζών χάρη στην αντιοξειδωτική τους δυνατότητα ενώ παράλληλα μειώνουν την ενεργότητα της επαγόμενης συνθάσης του NO ισχυρότερα από την ασπιρίνη και επομένως την παραγωγή NO από τον ισχαιμικό νευρωνικό ιστό. Τέλος, όπως προκύπτει από μοντέλα νευροτοξικότητας από NMDA,



Εικ. 2. Αντιθρομβωτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες της τριφλουσάλης

αναστέλλοντας την επαγόμενη κυκλοξυγενάση-2, καταστέλλουν την έκφραση πολλών φλεγμονωδών διαβιβαστών όπως της IL-1β και του TNFα.⁵⁸ Το αποτέλεσμα αυτό πιθανότατα διαμεσολαβείται από την μείωση της παραγωγής του NF-kB και την απευαισθητοποίηση των νευρικών κυττάρων στη δράση του.^{50,52,59,61} Ο συγκεκριμένος μηχανισμός έχει προταθεί ως υπεύθυνος για την ευνοϊκή δράση της τριφλουζάλης σε πειραματικά μοντέλα εκφυλιστικών παθήσεων του νευρικού συστήματος.⁶²

Κλινικές μελέτες

Αρκετές μελέτες σχεδιάστηκαν και εκπονήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ποικίλες περιπτώσεις. Η μελέτη TIM διεξήχθη για να διαπιστώσει κατά πόσον η τριφλουζάλη παρέχει όφελος σε σχέση με την ασπιρίνη στην πρόληψη των αγγειακών επιπλοκών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), και να συγκρίνει τη συχνότητα ανάπτυξης παρενεργειών. Επρόκειτο για μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη με παράλληλες ομάδες που έλαβε χώρα σε 29 κέντρα στη Ισπανία, Πορτογαλία και Ιταλία. Τυχαιοποιήθηκαν 2275 ασθενείς με τεκμηριωμένο OEM σε λήψη 600mg τριφλουζάλης ή 300mg ασπιρίνης την ημέρα για 35 ημέρες, αρχίζοντας από το 1^ο 24ωρο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου ή μη θανατηφόρου OEM ή μη θανατηφόρου AEE στις 35 ημέρες της παρακολούθησης. Δευτερογενή σημεία ήταν ο θάνατος, το μη θανατηφόρο OEM, το μη θανατηφόρο AEE ή επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης στην ίδια περίοδο. Παράλληλα, εξετάστηκαν η ανοχή και ασφάλεια του φαρμάκου.⁶³ Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο πρωτογενές σημείο, στον κίνδυνο θανάτου, στα μη θανατηφόρα OEM ή στις επεμβάσεις επαναγγείωσης. Ο κίνδυνος μη θανατηφόρου AEE ήταν σημαντικά ελαττωμένος με την τριφλουζάλη (63% μικρότερος έναντι της ασπιρίνης). Στον τομέα των ανεπιθυμητών ενεργειών, συχνότερα θίγονται το γαστρεντερικό (ΓΕΣ) και το κεντρικό (ΚΝΣ) και περιφερικό νευρικό σύστημα, με συγκρίσιμη συχνότητα και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, η τριφλουζάλη συσχετίζεται με μικρότερη επίπτωση αιμορραγίας από το ΚΝΣ ($p < 0,033$) και με μη στατιστικά σημαντική τάση για λιγότερο συχνές αιμορραγικές επιπλοκές από τα άλλα όργανα ($p < 0,09$).⁶³

Η TACIP, μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή πο-

λυκεντρική μελέτη, συμπεριέλαβε 2113 ασθενείς άνω των 40 ετών με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή AEE μη αιμορραγικό μη καρδιοεμβολικό, που δεν προκάλεσε σοβαρή αναπηρία, εντός των τελευταίων 6 μηνών. Αυτοί έλαβαν είτε τριφλουζάλη 600mg είτε ασπιρίνη 325mg ημερησίως για διάστημα τουλάχιστον 1-3 έτη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον θάνατο αγγειακής αιτιολογίας, το μη θανατηφόρο ισχαιμικό AEE ή το μη θανατηφόρο OEM. Τα δευτερογενή ήταν η εμφάνιση μεμονωμένα κάποιου συμβάντος από τα προηγούμενα, καθώς και η συνολική θνητότητα, ο θάνατος μη αγγειακής αιτιολογίας, το μη θανατηφόρο ή οποιοδήποτε ισχαιμικό AEE, το μη θανατηφόρο ή οποιοδήποτε OEM, οποιαδήποτε εγκεφαλική αιμορραγία, η μείζονα συστηματική αιμορραγία (που απαιτεί μετάγγιση αίματος ή νοσοκομειακή νοσηλεία). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων όσον αφορά τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία εκτός από την επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων όπου 2,9% των λαμβανόντων ασπιρίνη και 1,2% της ομάδας της τριφλουζάλης ανέφεραν τουλάχιστον μία μείζονα αιμορραγία ενώ 4% και 1,9% αντίστοιχα στις δυο ομάδες υπέστησαν εγκεφαλικό ή συστηματικό αιμορραγικό επεισόδιο. Οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών (25% έναντι 15,2%).¹⁴ Είναι πάντως αξιοσημείωτο ότι το διάστημα εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε για τη σχετική αποτελεσματικότητα της τριφλουζάλης σε σύγκριση με την ασπιρίνη είναι αρκετά ευρύ, κι έτσι η μελέτη δεν ήταν κατάλληλη για να αποδείξει υπεροχή αποτελέσματος για ένα από τα δύο φάρμακα. Αντίθετα τεκμηριώνει ότι ουσιώδης διαφορά είναι μάλλον απίθανη.¹⁴

Η TAPIRSS, μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη πιλοτική μελέτη με σκοπό να συγκεντρώσει στοιχεία που θα επιτρέψουν την διεξαγωγή μιας μεγαλύτερης μελέτης στη Λατινική Αμερική, πραγματοποιήθηκε σε 19 κέντρα στην Αργεντινή. 431 ασθενείς άνω των 40 ετών και με διάγνωση παροδικού ισχαιμικού ή εγκεφαλοεμβολικού AEE χωρίς υπολειμματική αναπηρία, μη καρδιοεμβολικού και μη αιμορραγικού εντός των τελευταίων 6 μηνών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 600mg τριφλουζάλης ή 325mg ασπιρίνης την ημέρα για ένα μέσο διάστημα 586 ημερών (παρακολούθηση για 1-2 χρόνια). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το θάνατο αγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο AEE, μη θανατηφόρο OEM ή μείζονα αιμορραγία,

ενώ τα δευτερογενή, το καθένα από τα παραπάνω μεμονωμένα, αλλά και τις ελάχιστες αιμορραγίες, το θάνατο μη αγγειακής αιτιολογίας ή τη συστηματική θρομβοεμβολή. Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές σε πρωτογενή ή δευτερογενή καταληκτικά σημεία, αν και στην ομάδα της τριφλουσάλης υπήρχαν περισσότερα έμφρακτα μεγάλων αγγείων, που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, ως και 9% το χρόνο σε αντίθεση με τα μικρά (lacunar) που υποτροπιάζουν σε συχνότητα 6,1%. Επίσης, στην ομάδα της τριφλουσάλης παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών (0,5% μείζονες, 2,3% ελάχιστες) σε σχέση με κείνη της ασπιρίνης (3,2% και 6% αντίστοιχα).¹⁵

Σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, η χρησιμότητα της τριφλουσάλης στην πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής αξιολογήθηκε στη μελέτη NASPEAF η οποία συνέκρινε την τριφλουσάλη 600mg ως μονοθεραπεία με την ασενοκουμαρόλη (INR 2-3) και το συνδυασμό τους (INR 1,25-2,4) σε χρόνια ή παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο εμβολικού ΑΕΕ έλαβαν ασενοκουμαρόλη ή το συνδυασμό. Το πρωτογενές συνδυασμένο καταληκτικό σημείο απετελείτο από τον θάνατο αγγειακής αιτιολογίας, παροδικό ΑΕΕ, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή εμβολή στη συστηματική κυκλοφορία. Στην κατηγορία μέσου κινδύνου, η επίπτωση του πρωτογενούς σημείου ήταν σημαντικά μειωμένη με τη συνδυασμένη αγωγή σε σχέση με οποιαδήποτε μονοθεραπεία (0,92% έναντι 3,8% για την τριφλουσάλη και 2,7% για την ασενοκουμαρόλη). Με ποσοστό εμφάνισης του καταληκτικού σημείου 2,44% στο συνδυασμό και 4,7% στην χρήση μόνο ασενοκουμαρόλης, φαίνεται ότι ο πρώτος υπερτερεί και στην ομάδα υψηλού κινδύνου.⁶⁴ Μια άλλη μελέτη που συνέκρινε την τριφλουσάλη 600mg με ασενοκουμαρόλη (INR 2-3), σε καταληκτικό σημείο που περιελάμβανε θρομβοεμβολή, σοβαρή αιμορραγία ή θάνατο από αγγειακή νόσο σε άτομα που υποβάλλονται σε αντικατάσταση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδος με βιοπροσθετική, απέτυχε να τεκμηριώσει αξιόλογη διαφορά μετά παρακολούθηση 30 ημερών.¹⁷

Σε ασθενείς που υφίστανται αορτοστεφανιαία παράκαμψη, 9 ημέρες μετεγχειρητικά, ο αγγειογραφικός έλεγχος δεν κατέδειξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα της απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων μεταξύ όσων έλαβαν τριφλουσάλη 300mg και εκείνων που έλαβαν ασπιρίνη 50mg και οι δύο σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη 75mg τρεις φορές την ημέρα. Πάντως, επανεκτίμηση 6 μήνες

μετά, ανέδειξε το σχήμα που περιελάμβανε τριφλουσάλη ως ανώτερο στη διατήρηση της βατότητας των μοσχευμάτων.⁶⁵

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με 459 ασθενείς χειρουργηθέντες λόγω κατάγματος του ισχίου, η κλασσική ηπαρίνη, η τριφλουσάλη 300mg και η ασπιρίνη 200mg τρεις ημερησίως ήταν εξίσου αποτελεσματικές στη πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Ανάλογα αποτελέσματα σχετικά με την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση προέκυψαν και από μια άλλη μικρή τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με 99 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τριφλουσάλη 300mg ή ασπιρίνη 250mg τρεις φορές την ημέρα μετά από χειρουργική παρέμβαση στο ισχίο.^{66,67}

Ανεπιθύμητες ενέργειες/ανοχή

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, παραδοσιακά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Η ασπιρίνη αυξάνει τον κίνδυνο εξωκρανιακής αιμορραγίας κατά 50%^{68,69} και προκαλεί 1-2 σοβαρές αιμορραγίες ανά 1000 ασθενείς και 1-2 αιμορραγικά ΑΕΕ ανά 10000 ασθενείς το χρόνο.⁷⁰

Οι κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τριφλουσάλης έδειξαν ότι η συχνότητα των παρενεργειών και διακοπής της αγωγής δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των εξεταζομένων ομάδων, αλλά η βαρύτητα των επιπλοκών αξίζει περισσότερης ενασχόλησης. Οι μείζονες συστηματικές αιμορραγίες ήταν σημαντικά λιγότερες με τη χρήση τριφλουσάλης παρά ασπιρίνης^{14,15,63} γεγονός εμφανές ακόμα και σε περιπτώσεις χορήγησης θρομβολυτικής αγωγής.⁶³ Η τριφλουσάλη φαίνεται ασφαλέστερη και της ασενοκουμαρόλης (INR 2-3) ή το συνδυασμό των δύο (INR 1,25-2,4).⁶⁴ Μια μετα-ανάλυση από τους Costa και συν.⁷¹ αποκάλυψε ότι αν και η συχνότητα των μη αιμορραγικών επιπλοκών (κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, πεπτικό έλκος) ήταν σημαντικά υψηλότερη σε όσους έλαμβαναν τριφλουσάλη, η επίπτωση των αιμορραγικών (θανατηφόρο ή μη αιμορραγικό ΑΕΕ, ενδοκράνια ή μείζονα συστηματική αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερες σε σχέση με τους λήπτες ασπιρίνης. Όσον αφορά τις γαστρεντερικές διαταραχές, που αποτελούν και τις συχνότερες αιτιάσεις, η δυσπεψία ήταν συχνότερη στην ομάδα της τριφλουσάλης ενώ το πεπτικό έλκος σε εκείνη της ασπιρίνης.

Συνήθως οι ασθενείς που τίθενται σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, λαμβάνουν παράλληλα και άλλα

φάρμακα λόγω συμπαρομαρτούντων προβλημάτων, γεγονός που περιπλέκει τη θεραπεία και καθιστά την εκτίμηση των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων αναγκαία, αν και δυσχερή. Σε αντίθεση με την ασπιρίνη, η τριφλουζάλη παρεμβαίνει λιγότερο στην δράση των αντιυπερτασικών και ιδιαίτερα των ΑΜΕΑ, όπως προκύπτει από δεδομένα της μελέτης TACIP.¹⁴ Πάντως το ΗΤΒ αλληλεπιδρά με την πρωτεϊνική δέσμευση των ΜΣΑΦ, της γλισεντιδης και της ουαρυφρίνης όσο και η ασπιρίνη, οπότε σε περιπτώσεις συγχορήγησης πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την κατάλληλη τροποποίηση των δοσολογικών σχημάτων.^{72,73}

Συμπερασματικά, η τρέχουσα κλινική πράξη είναι απαιτητική στο ζήτημα της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, όχι μόνο λόγω του υψηλού επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και λόγω της αναγνώρισης του ιδιαίτερου ρόλου των αιμοπεταλίων στην αθηροθρομβωτική διαδικασία. Καθώς τα νέα αντιθρομβωτικά φάρμακα που κάνουν την εμφάνισή τους και σύντομα θα λάβουν τη θέση τους στην καθημερινή κλινική πράξη, δεν πρέπει να λησμονούμε και τα παλαιότερα σκευάσματα με την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα. Ταυτόχρονα, οι δημογραφικές αλλαγές στον πληθυσμό επιβάλλουν την χρήση φαρμάκων με υψηλό δείκτη ασφαλείας πολλών μάλλον καθώς οι παρενέργειες των αντιαιμοπεταλιακών είναι πιο έκδηλες στους ηλικιωμένους, οι οποίοι είναι και οι κύριοι υποψήφιοι για τη λήψη ανάλογης αγωγής. Η τριφλουζάλη είναι χημικά συγγενής ουσία με την ασπιρίνη, με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, ενώ φαίνεται να έχει πιο ανεκτό προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών. Μεγάλες μελέτες αλλά και εμπειρικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της ως πλέον κατάλληλης έναντι της ασπιρίνης, σε διάφορες περιπτώσεις όπου ενδείκνυται αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Σε επιλεγμένους ασθενείς όπως σε ηλικιωμένους ή σε αντίσταση στην ασπιρίνη, η τριφλουζάλη είναι μια χρήσιμη επιλογή. Επίσης, όταν απαιτείται χορήγηση συνδυασμένης αντιαιμοπεταλιακής-θρομβολυτικής ή αντιαιμοπεταλικής-αντιπηκτικής αγωγής, τα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της τριφλουζάλης με βάση την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της.

Αν και χρειάζονται περισσότερες μεγάλες μελέτες που να συγκρίνουν τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε διάφορες συνθήκες της καθημερινής πράξης, για να καθοριστεί σαφώς ο ρόλος του καθενός, η χρήση της τριφλουζάλης επί καταλλήλων ενδείξεων προβάλλει ως ενδιαφέρουσα επιλογή, ιδιαίτερα όταν η ασφάλεια και το κόστος αποτελούν προτεραιότητα.

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία διεκπεραιώθηκε και υποστηρίχθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακής Έρευνας (www.cardioresearch.gr).

Βιβλιογραφία

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007; 14: E1-E40.
2. Andrikopoulos G. European Perspectives in Cardiology. *Circulation*. 2007; 116: 129-132.
3. Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece. The Hellenic Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 325-334.
4. Vardas PE. European Society of Cardiology guidelines and health systems affordability in Europe: the scientific, economic & political component. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 389.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association, 2005
6. Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke*. 1999; 30: 363-370.
7. Jamieson DG, Parekh A, Ezekowitz MD. Review of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Cerebrovascular Events: A Need for Direct Comparisons Between Antiplatelet Agents. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*. 2005; 10: 153-161.
8. Manolis AS, Tzeis S, Andrikopoulos G, Koulouris S, Melita H. Aspirin and clopidogrel: a sweeping combination in cardiology. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2005; 3: 203-219.
9. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 210-247.
10. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909-2945
11. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2007; 116: e148-e304.

12. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace*. 2006; 8: 651-745.
13. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 311-337.
14. Mat_as-Guiu J, Ferro JM, Alvarez J, et al. for the TACIP Investigators. Comparison of Triflusal and Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients After Cerebral Infarction. The TACIP Study: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2003; 34: 840-848.
15. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al. and the TAPIRSS investigators Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction A randomized stroke study. *Neurology*. 2004; 62: 1073-1080.
16. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 457-507.
17. Aramendi JI, Mestres CA, Martinez-Leon J, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27: 854-860.
18. Aramendi JI, Agredo J, Llorente A, et al. Prevention of thromboembolism with ticlopidine shortly after valve repair or replacement with a bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 1998; 7: 610-614.
19. Colli A, Verhoye JP, Heijmen R, et al. ACTION Registry Investigators. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 531-536.
20. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004; 62: 1073-1080.
21. Cruz-Fernandez JM, Lopez G-Aranda V, Montoya FM, et al. Managing acute myocardial infarction: clinical implications of the TIM study. *Eur Heart J Suppl*. 1999; 1: Suppl. F: F12-18
22. Fraj J, Valero A, Vives R, et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy*. 2008; 63: 112-115.
23. Saw J, Madsen EH, Chan S, Maurer-Spurej E. The ELAPSE (Evaluation of Long-Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti-Inflammatory Effects) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1826-1833.
24. Acikel S, Yildirim A, Aydinalp A et al. Incidence of aspirin resistance and its relationship with cardiovascular risk factors and graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008; 40: 3485-3488.
25. Simon DI, Jozic J. Drug-eluting stents and antiplatelet resistance. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 29J-37J.
26. Feher G, Feher A, Pusch G, Lupkovics G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet*. 2008. [Epub ahead of print]
27. Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 352-363.
28. Shalev O. Long-term, low-dose aspirin is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP*. 1991; 25: 1074-1075.
29. Colonna P. Aspirin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283: 1189.
30. Thompson JL, Hamner CE, Potter DD, Lewin M, Sundt TM, Schaff HV. Melagatran for thromboprophylaxis after mechanical valve implantation: results in a heterotopic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 359-365.
31. Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33: 515-523.
32. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH et al. SEPIA-PCI Trial Investigators. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. *Circulation*. 2007; 115: 2642-2651.
33. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34: 58-73.
34. Mariani M, Mariani G, De Servi S. Efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of TRITON-TIMI 38 trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7: 17-23.
35. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal A Review of its Use in Cerebral Infarction and Myocardial Infarction, and as Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation. *Drugs*. 2006; 66: 671-692.
36. Francia E, Mar_n A, Garc_a-Rafanell J. Triflusal: Antithrombotic agent. *Drug Future*. 1978; 3: 225-228.
37. Ramis J, Mis R, Conte L, Forn J. Rat and human plasma protein binding of the main metabolite of triflusal. *Eur J Pharmacol*. 1990; 183: 1867-1868.
38. Ramis J, Mis R, Forn J, Torrent J, Gorina E, Jané F. Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1991; 16: 169-273.
39. Gonz_lez-Correa JA, De La Cruz JP. Triflusal: An Antiplatelet Drug with a Neuroprotective Effect? *Cardiovascular Drug Reviews*. 2006; 24: 11-24.
40. McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs*. 1998; 55: 823-833.
41. Valle M, Barbanoj MJ, Donner A, et al. Access of HTB, main metabolite of triflusal, to cerebrospinal fluid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 ; 61: 103-111.
42. Smirne S, Ferini-Strambi L, Cucinotta D, et al. Il triflusal nella prevenzione degli accidenti cerebrovascolari. *G Gerontol*. 1995; 43: 563-569.

43. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003; 34: 840-848.
44. Pontes C, Pérez J, Ríos J, et al. Aspirin but not triflusal increased antihypertensive therapy requirements during long term antiplatelet treatment. *Pharmacol Toxicol*. 2001; 89 Suppl. 1: 79.
45. Garcia-Dorado D, Velasco Rami J, Virgós Lamela A, et al. Interaction between antiplatelet agents and ACE inhibitors in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl*. 1999; 1 Suppl. F: F24-28
46. Albors M, Castellarnau C, Vila L, Sola J, Rutllant M. Inhibition of thromboxane production and platelet function by triflusal in healthy volunteers. *Rev Farmacol Clin Exp*. 1987; 4: 11-16.
47. De La Cruz JP, Pavía J, Bellido I, González MC, Sánchez de la Cuesta F. Platelet antiaggregatory effects of triflusal in human whole blood. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 1988; 10: 273-277.
48. De La Cruz JP, Mata JM, Sánchez de la Cuesta F. Triflusal vs aspirin on the inhibition of human platelet and vascular cyclooxygenase. *Gen Pharmacol*. 1992; 23: 297-300.
49. Dominguez MJ, Vacas M, Saez Y, et al. Effects of triflusal in patients with prosthetic heart valves. *Clin Ther*. 1985; 7: 357-360.
50. González-Correa JA, Arrebola MM, Ureña IM, et al. Protective effect of triflusal and its main metabolite HTB in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices: comparison with acetylsalicylic and salicylic acids. *Naunyn Sch miedebergs Arch Pharmacol*. 2005; 371: 81-88.
51. Fernández de Arriba A, Cavalcanti F, Miralles A, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal, and its deacetylated metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid. *Mol Pharmacol*. 1999; 55: 753-760.
52. Bayón Y, Alonso A, Sánchez Crespo M. 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor kappaB activation. *Br J Pharmacol*. 1999; 126: 1359-1366.
53. Aceves M, Dueñas A, Gómez C, et al. A new pharmacological effect of salicylates: inhibition of NFAT-dependent transcription. *J Immunol*. 2004; 173: 5721-5729.
54. Gomez L, García-Rafanell J, Forn J. Prospective effect of triflusal and acetylsalicylic acid against arachidonic acid-induced cerebrovascular occlusion in anaesthetized rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 1987; 9: 13-17.
55. Heye N, Campos A, Kannuki S, Cervós-Navarro J. Effects of triflusal and acetylsalicylic acid on microthrombi formation in experimental brain ischemia. *Exp Pathol*. 1991; 41: 31-36.
56. Heye N, Campos A, Sampaolo S, Cervós-Navarro J. Morphometrical evaluation of triflusal in brain infarction. *Acta Neurochim*. 1993; 57: 53-55.
57. Albors M, de Castellarnau C, Vila L, et al. Inhibition of thromboxane production and platelet function by triflusal in healthy volunteers. *Revista De Farmacologia Clinica Y Experimental*. 1987; 4: 11-16.
58. Acarín L, González B, Castellano B. Decrease of proinflammatory molecules correlates with neuroprotective effect of the fluorinated salicylate triflusal alter postnatal excitotoxic damage. *Stroke*. 2002; 33: 2499-2505.
59. Acarín L, González B, Castellano B. Triflusal posttreatment inhibits glial nuclear factor kB, downregulates the glial response, and is neuroprotective in an excitotoxic injury in postnatal brain. *Stroke*. 2001; 32: 2394-2402.
60. González-Correa JA, Arrebola MM, Ureña MI, et al. Effects of triflusal on oxidative stress, prostaglandin production and nitric oxide pathway in a model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices. *Brain Res*. 2004; 102: 148-155.
61. Hernandez M, Fernández de Arriba A, Merlos M, Fuentes L, Sánchez Crespo M, Nieto ML. Effect of 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate on nuclear factor kB-dependent transcription in human astrocytoma cells. *Br J Pharmacol*. 2001; 132: 547-555.
62. Whitehead S, Cheng G, Hachinski V, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and β -amyloid toxicity. *Stroke*. 2005; 36: 1782-1789.
63. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, et al. and Triflusal in Myocardial Infarction (TIM) Investigators. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2000; 21: 457-465.
64. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, et al. for the NASPEAF Investigators Comparative Effects of Antiplatelet, Anticoagulant, or Combined Therapy in Patients With Valvular and Nonvalvular Atrial Fibrillation A Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-1566.
65. Guiteras P, Altimiras J, Aris A, et al. Prevention of aortocoronary vein-graft attrition with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 1989; 10: 159-167.
66. Putz P, Buyse H, Delvaux D, et al. Triflusal versus acetylsalicylic acid - a double-blind study for the prophylaxis of deep vein thrombosis after hip surgery. *Acta Chir Belg*. 1991; 91: 269-276.
67. Monreal M, Lafoz E, Roca J, et al. Platelet count, antiplatelet therapy and pulmonary embolism - a prospective study in patients with hip surgery. *Thromb Haemostasis*. 1995; 73: 380-385.
68. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002; 324: 71-86.
69. García LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiological studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 563-571.
70. Patrono C, García LA, Landolfi R, Baigent C. Low dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J*

- Med. 2005; 353: 2373-2383.
71. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD 004296.
72. Mis R, Ramis J, Conte L, Forn J. Binding of a metabolite of triflusal (HTB) to serum protein in rat and man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42: 175-179.
73. Mis R, Ramis J, Conte L, Forn J. In vitro protein binding interaction between a metabolite of triflusal, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid and other drugs. *J Pharm Pharmacol.* 1992; 44: 935-937.