



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
**"ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΥΤΗΣ"**

υπό

Καλαϊτζίδου Βασιλικής

Ειδικευμένης αιματολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Αλέξανδρος Τσελέπης,καθηγητής βιοχημείας,κλινικής χημείας ,τμήματος χημείας πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Α.Τσελέπης
2. Κ.Καλαντζή
3. Ε.Λευκού

Αναπληρωματικό μέλος:

Σ.Τσιάρα

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ:

“LABORATORY MONITORING OF ANTITHROMBOTIC THERAPY AND ITS CLINICAL APPLICATION”

EYXΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Dr.Καλαντζή Καλλιρόη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή , αποτελεί τη φαρμακευτική αγωγή που έχει σκοπό την παρεμπόδιση του σχηματισμού των θρόμβων αλλά και τον περιορισμό της επέκτασης τους στον αυλό των αγγείων. Η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελείται από τα αντιαιμοπεταλιακά και τα αντιπηκτικά φάρμακα. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν σκοπό την αποτροπή της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και περιλαμβάνουν την ασπιρίνη , την κλοπιδογρέλη , την τικλοπιδίνη , την διπυριδαμολη και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Τα αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ως βασική λειτουργία την αναστολή της θρομβίνης καθώς και των παραγόντων που συμμετέχουν στον μηχανισμό της πήξης του αίματος. Η αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνει την ηπαρίνη και τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K-παράγωγα κουμαρίνης. Λόγω της ευρείας χορήγησης της αντιθρομβωτικής αγωγής , υπάρχει η επιτακτική ανάγκη για την εργαστηριακή διερεύνηση των φαρμάκων της αλλά και της κλινικής εφαρμογής της. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι σύνοψη των πιο πρόσφατων δεδομένων της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με την διερεύνηση της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Λέξεις - κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή , αντιπηκτική αγωγή, αντιαιμοπεταλική αγωγή, διαταραχές πήξης αίματος, συστηματική ανασκόπηση, εργαστηριακές δοκιμές, εργαστηριακοί δείκτες

ABSTRACT

Antithrombotic therapy aims to prevent thrombus formation and restrict their expansion within blood vessels. It comprises antiplatelet and anticoagulant medications. Antiplatelet drugs prevent platelet aggregation and adhesion, including aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, and GPIIb/IIIa receptor antagonists. Anticoagulant drugs inhibit thrombin and clotting factors involved in the coagulation process, including heparin and vitamin K-dependent coumarins.

Due to widespread use, there's a need for both laboratory investigation and clinical application. The purpose of this study is to summarize recent literature data related to antiplatelet therapy.

Keywords: antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, antiplatelet drugs, blood clotting disorders, systematic review, laboratory tests.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
2.	ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	5
2.1	ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	5
2.2	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ – ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ	7
2.3	ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ-DTIs	10
2.4	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΧΑ.....	11
2.5	ΗΠΑΡΙΝΕΣ	14
2.6	DOACS (DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS) – ΑΜΕΣΑ ΔΡΩΝΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	18
3.	ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ	22
3.1	ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	22
3.2	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ COX-1	24
3.3	ΘΕΙΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ	27
3.4	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΠΒ/ΠΑ	36
3.5	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1	41
3.6	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ	41
3.7	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ.....	43
4.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	43
5.	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	46
5.1	ΜΕΤΡΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ.....	48
5.2	ΣΥΣΣΩΡΕΥΟΜΕΤΡΙΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ (LIGHT TRANSMISSION AGGREGOMETRY, LTA).....	49
5.3	VERIFFYNOW ASSAY	51
5.4	ΕΜΠΕΔΗΣΗ ΣΥΓΚΟΛΗΣΗΣ (IMPEDANCE PLATELET AGGREGOMETRY).....	53
5.5	ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ (THROMBOELASTOGRAPHY – TEG).....	55
5.6	ΑΝΑΛΥΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (PFA-100, PFA-200)	57
5.7	ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ	58
5.8	ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ MIRNAS.....	63
5.9	PLATELET MICRORNAS.....	64

6.	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	65
6.1	ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ	65
6.2	ΧΡΟΝΟΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ	68
6.3	ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝΗΣ – ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME.....	70
6.4	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΧΑ.....	72
6.5	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΤΟΥ D ΔΙΜΕΡΟΥΣ.....	73
7.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	75
8.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	76
8.1	ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΝ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	76
8.2	ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	80
9.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	84
10.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	86
	ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ.....	98

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ , ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

Εικόνα 1	Θέσεις δράσης αντιαιμοπεταλικών και αντιπηκτικών Φαρμάκων (πηγή: ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome, 2011).....	6
Εικόνα 2	Σχηματική απεικόνιση της δράσης των παραγόντων κουμαρίνης (πηγή: Middeltdorp, 2014)	8
Εικόνα 3.	Αντιθρομβωτική δράση των DTIs. (Πηγή: Schaden, 2010).....	10
Εικόνα 4.	Σχηματική απεικόνιση του μονοπατιού πήξης του αίματος, Φαίνεται το τελικό μονοπάτι στο οποίο δρα ο παράγοντας Χα (Πηγή: Yeh, 2012).....	12
Εικόνα 5	Μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης στην αντιθρομβίνη μέσω της αλληλουχίας του πεντασακχαρίτη η οποία προκαλεί μία αλλαγή διαμόρφωσης στο κέντρο δράσης της αντιθρομβίνης (Mulloy, 2016).....	15
Εικόνα 6	Τα σημεία δράσης της βαρφαρίνης και των DOACs	21
Εικόνα 7	Εικόνα 7. Οι μοριακοί στόχοι των αντιαιμοπεταλικών παραγόντων (Πηγή: Mega, 2015).....	24
Πίνακας 1.	Αλγόριθμος αναζήτησης μελετών.....	44
Εικόνα 9.	Αναλυτής συσσωρευομετρίας οπτικής διαπερατότητας (Πηγή).....	67

Εικόνα 10. Verifynow Assay	69
Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση μιας TEG(πηγή whitting, 2014).....	72
Εικόνα 12. Θρομβοελαστογραφος.....	73
Εικόνα 13. Αναλυτής λειτουργικότητας αιμοπεταλίων.....	74

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόληψη και η θεραπεία της θρόμβωσης είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή κυρίως του πρόωρου θανάτου αλλά και πληθώρας άλλων ιατρικών επιπλοκών. Η αντιθρομβωτική θεραπεία στοχεύει στην πρόληψη και τον περιορισμό του σχηματισμού θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία και περιλαμβάνει τα αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά και θρομβολυτικά φάρμακα. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ τα αντιπηκτικά φάρμακα αναστέλλουν τη θρομβίνη και άλλους παράγοντες πήξης, εμποδίζοντας την παραγωγή περισσότερης ινικής. Στη σύγχρονη κλινική πρακτική, τα από του στόματος άμεσα αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants-DOACS) αλλά και άλλες μορφές αντιθρομβωτικής αγωγής όπως η αντιαιμοπεταλιακή και η αντιπηκτική αγωγή χορηγούνται για την πρόληψη και την θεραπεία του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθι φλεβική θρόμβωσης με κύρια επιπλοκή την πνευμονική εμβολή. Πρέπει να τονιστεί ότι πριν τη χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, αλλά και κατά τη διάρκεια του θεραπευτικής διαδικασίας, απαιτείται στενή και συχνή παρακολούθηση συγκεκριμένων εργαστηριακών δεικτών των ασθενών με αφορμή την πιθανή εμφάνιση παρενεργειών εξ αιτίας της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής. Κυριότερες παρενέργειες αποτελούν κυρίως η αιμορραγία, αλλά και η αλληλεπίδραση της αγωγής με άλλα χορηγούμενα φάρμακα, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ειδικότερα, τα από του στόματος άμεσα αντιπηκτικά έχουν τις λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και για την σωστή παρακολούθηση του ασθενούς απαιτούν αιματολογικές εξετάσεις σε ετήσια βάση με μοναδικό μειονέκτημα τις δαπάνες για την υλοποίηση των εξετάσεων σε σύγκριση με τις εξετάσεις που απαιτούνται κατά τη χορήγηση φαρμάκων που ανήκουν στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Ωστόσο, εάν αποδειχθούν πιο αποτελεσματικά, θα μπορούσαν να είναι πιο αποδοτικά ως προς το κόστος. Σε ότι αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αν και υπάρχουν τρόποι ελέγχου και διαχείρισης της δράσης τους, συνήθως δεν μπορούν να αποφευχθούν αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές. Συμπερασματικά, φαίνεται η σημασία των δεδομένων που λαμβάνονται από εργαστηριακούς δείκτες τόσο για την λήψη όσο και για την πορεία της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη συλλογή των πιο πρόσφατων δεδομένων σχετικά με την εργαστηριακή διερεύνηση της αντιθρομβωτικής αγωγής.

2. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

2.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τα αντιπηκτικά, τα οποία αναφέρονται και ως παράγοντες αραίωσης του αίματος, ανήκουν σε μια ομάδα χημικών ουσιών που εμποδίζουν ή ελαχιστοποιούν την πήξη του αίματος. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία θρομβωτικών διαταραχών, ενός συνόλου παθολογιών που οδηγεί σε μη ομαλή πήξη του αίματος. Ο βασικός μηχανισμός δράσης των αντιπηκτικών είναι η παράταση του χρόνου πήξης του αίματος, αποτρέποντας έτσι την ανάπτυξη θρόμβων που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές στην υγεία όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή προσβολή και πνευμονική εμβολή. Τα αντιπηκτικά μπορούν να βρεθούν φυσικά σε ζώα που τρέφονται με αίμα, όπως βδέλλες και κουνούπια, όπου έχουν σα βασικό σκοπό να αποτρέψουν την πήξη και να τους επιτρέψουν να λάβουν τις απαραίτητες ποσότητες αίματος. Στην ιατρική, τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται συνήθως και διατίθενται με τη μορφή χαπιών ή ενδοφλέβιας δόσης που χρησιμοποιούνται στα νοσοκομεία (Kiran, 2021).

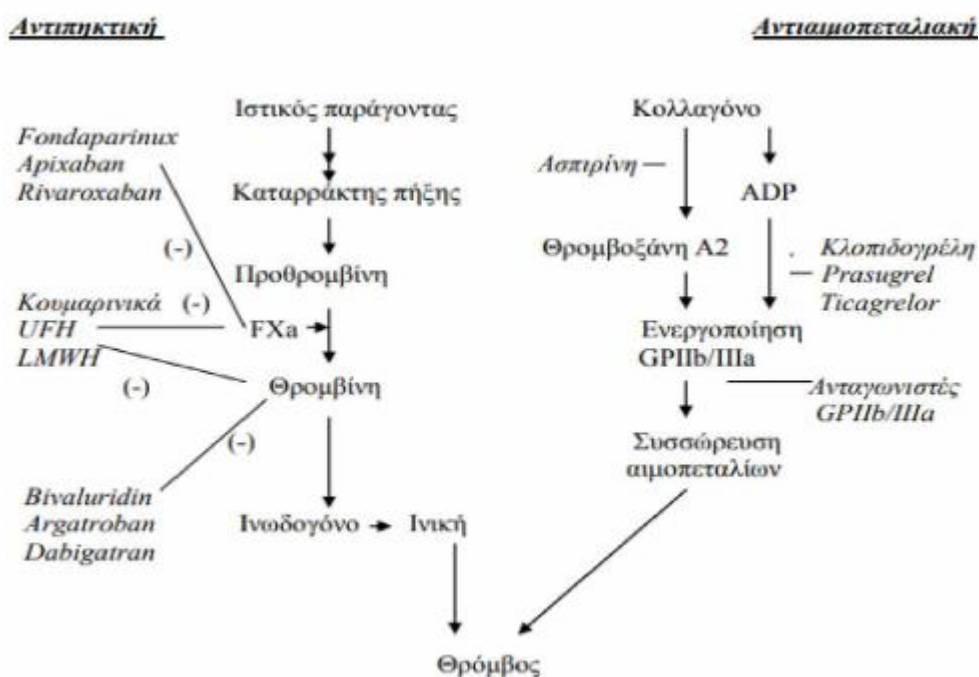
Τα αντιπηκτικά, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και τα θρομβολυτικά φάρμακα αλληλοσυνδέονται καθώς στοχεύουν σε διαφορετικές οδούς της πήξης του αίματος. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ τα αντιπηκτικά παρεμποδίζουν συγκεκριμένες οδούς του καταρράκτη της πήξης. Αυτό συμβαίνει μετά την αρχική συσσώρευση αιμοπεταλίων αλλά πριν από το σχηματισμό ινώδους και τα σταθερά συσσωματωμένα προϊόντα αιμοπεταλίων. Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη και την ηπαρίνη. Αν και η βαρφαρίνη είχε αρχικά εγκριθεί ως τρωκτικοκτόνο, έχει γίνει πλέον ένα απαραίτητο φάρμακο για την πρόληψη των θρόμβων αίματος. Από την άλλη πλευρά, η ηπαρίνη είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων αίματος κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και άλλων ιατρικών διαδικασιών (Harter, 2015).

Τα αντιπηκτικά βρίσκουν επίσης εφαρμογή σε ιατρικό εξοπλισμό, όπως σακούλες μετάγγισης αίματος, σωλήνες δειγμάτων, εξοπλισμό αιμοκάθαρσης και μηχανήματα καρδιάς-πνεύμονα. Αυτές οι συσκευές έχουν σχεδιαστεί για να αποτρέπουν το σχηματισμό θρόμβων αίματος μέσα τους, καθώς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα υγείας. Οι

σημαντικότεροι φαρμακολογικοί παράγοντες αντιθρομβωτικής αγωγής ανήκουν στις εξής κατηγορίες:

- Ηπαρίνη
- Ηπαρίνες με μικρό MB
- Ηπαρινοειδή
- Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ-Κουμαρινικά
- DOACs – από το στόμα χορηγούμενα αντιπηκτικά άμεσης δράσης (Laprosata, 1998)

Ο τρόπος δράσης των φαρμακολογικών αυτών παραγόντων παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 1.



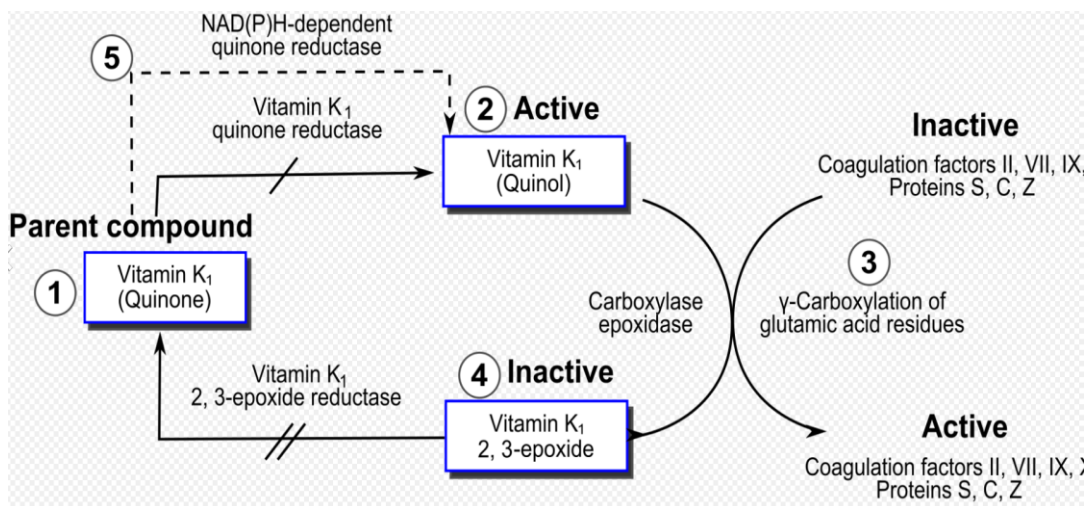
ΕΙΚΟΝΑ 1 ΘΕΣΕΙΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (πηγή: ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome, 2011)

Συνοψίζοντας, τα αντιπηκτικά διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη ή τη μείωση της πήξης του αίματος και χρησιμοποιούνται εκτενώς στον ιατρικό τομέα για την αποφυγή σοβαρών προβλημάτων υγείας όπως πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή προσβολή. Εξάλλου, τα αντιπηκτικά έχουν τα πλεονεκτήματά τους, αλλά ενέχουν και κάποιους κινδύνους και είναι επιτακτική ανάγκη να επιβλέπετε προσεκτικά τη χρήση τους από έναν ειδικό στον τομέα της υγείας, χρησιμοποιώντας δεδομένα από εργαστηριακούς δείκτες.

2.2 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ K – ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ

Τα κύρια παράγωγα της 4-υδροξικουμαρίνης συμπεριλαμβάνουν τα αντιπηκτικά που λαμβάνονται από το στόμα. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως για την πρόληψη της πήξης του αίματος. Επί του παρόντος, η νικουμαλόνη ή η ασενοκουμαρόλη και η βαρφαρίνη είναι τα σημαντικότερα παράγωγα κουμαρίνης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική. Τα παράγωγα κουμαρίνης εμποδίζουν την παραγωγή παραγόντων πήξης που βασίζονται στη βιταμίνη K, η οποία συντίθεται στο ήπαρ. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούνται από II, VII, IX, X, πρωτεΐνη C (PC), πρωτεΐνη S (PS) και πρωτεΐνη Z (PZ) (όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Αυτές οι ουσίες είναι απαραίτητες για την πρόληψη των θρόμβων αίματος και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές σε διάφορες παθολογίες (Vemeer, 2000).

Αυτά τα φάρμακα παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης K και δρουν ως παράγοντες αναστολής της , προκαλώντας έτσι αντιπηκτικές ιδιότητες. Εμποδίζουν τη μετατροπή της οξειδωμένης βιταμίνης K στην κανονική της μορφή αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου εποξειδική αναγωγή της βιταμίνης K. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό των ανενεργών πρωτεϊνών, PIVKA, οι οποίες δεν μπορούν να συνδεθούν με την επιφάνεια των φωσφολιπιδίων των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη θρομβογένεση. Τα VKA (Vitamin K Antagonists), μειώνουν τα επίπεδα προθρομβίνης και θρομβίνης παράγοντας ανενεργούς παράγοντες πήξης που συνδέονται με το ινώδες (Εικόνα 2) (Middepdorp, 2014).



ΕΙΚΟΝΑ 2 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ (πηγή: Middeldorp, 2014)

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) χρησιμοποιούνται συχνά για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και για τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Χρησιμοποιούνται επίσης σε άτομα με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, μηχανικές καρδιακές βαλβίδες και σε άτομα που έχουν υποστεί σοβαρό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το πιο συχνά συνταγογραφούμενο VKA στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ασία είναι η βαρφαρίνη, ενώ η ασενοκουμαρόλη είναι η προτιμώμενη VKA στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα, τα VKA χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Όπως όλα τα φάρμακα, τα VKAs μπορούν να προκαλέσουν επιπλοκές όπως αιμορραγία, νέκρωση του δέρματος, ερύθημα του δέρματος, αλωπεκία, διάρροια, σύνδρομο μωβ δακτύλων και νέα θρομβωτικά επεισόδια. Είναι σημαντικό η έναρξη της θεραπείας να πραγματοποιηθεί με μικρές δόσεις VKA, ενώ η αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνει σταδιακά για την αποτροπή της αιμορραγίας που προκαλείται από την ξαφνική μείωση των παραγόντων πήξης VII και IX και τη θρόμβωση που προκύπτει από τη μείωση των πρωτεϊνών C και S (Scaglione, 2013).

Η ρύθμιση της δοσολογίας της κουμαρίνης εξαρτάται από τον δείκτη INR, ο οποίος καθορίζεται από τον χρόνο προθρομβίνης. Έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση του επιπέδου INR σε πάνω από 2 μπορεί να μειώσει την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των ισχαιμικών εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων και να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου. Λόγω του στενού

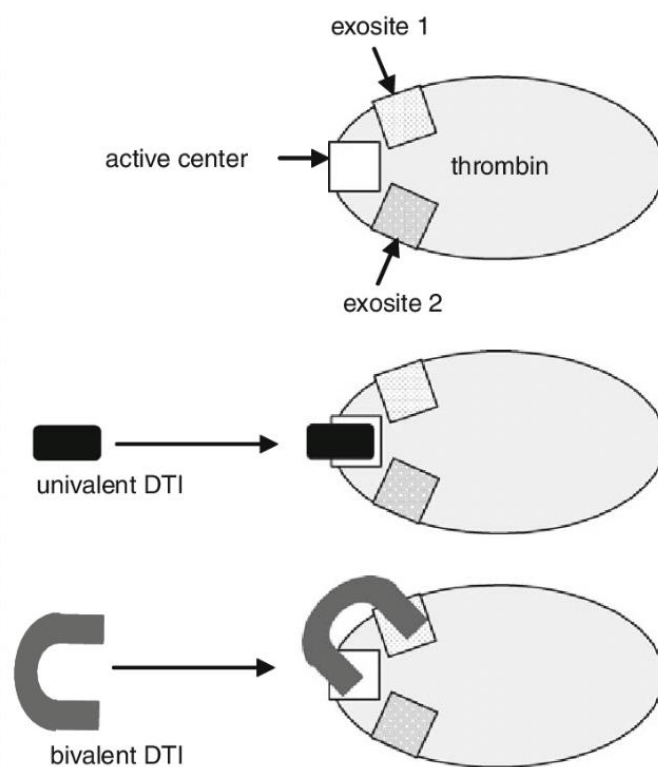
θεραπευτικού εύρους των κουμαρινών και της πιθανότητας αιμορραγίας, είναι απαραίτητο να παρακολουθείται συχνά το INR και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία. Ωστόσο, η διατήρηση των τιμών εντός του συνιστάμενου εύρους δεν είναι πάντα εύκολη κατά την κλινική εφαρμογή και η τιμή στόχος κυμαίνεται τυπικά από 65-70%. Έχει παρατηρηθεί ότι ένα INR μεγαλύτερο από 3 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ μια τιμή μικρότερη από 2 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων (Scaglione, 2013, Hylek, 2013).

Η χορήγηση των VKA, καθορίζεται από την ένταση της αντιπηκτικής θεραπείας με βάση τις τιμές του INR (International Normalized Ratio). Το συνιστώμενο εύρος INR για την προφύλαξη έναντι της θρομβοεμβολής είναι μεταξύ 2,0 και 2,5. Ωστόσο, για ασθενείς με πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υποτροπιάζουσα θρόμβωση, προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ή εμφύτευση στεντ, το εύρος INR θα πρέπει να είναι μεταξύ 2,5 και 3,0. Από την άλλη πλευρά, για ασθενείς με αρτηριακή νόσο, μηχανικές καρδιακές βαλβίδες παλαιού τύπου (μεταλλικές), κολπική μαρμαρυγή, ανεπάρκεια ομόζυγης πρωτεΐνης C ή S, το εύρος INR πρέπει να είναι μεταξύ 3,0 και 4,0. Για περιπτώσεις όπου η υπερδοσολογία ($INR > 8$) οδηγεί σε οξεία αιμορραγία, η συνιστώμενη πορεία θεραπείας περιλαμβάνει τη διακοπή της θεραπείας με κουμαρίνη, τη χορήγηση βιταμίνης K και την άμεση χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP). Μόλις το επίπεδο INR πέσει κάτω από το 5, η θεραπεία με κουμαρίνη μπορεί να ξαναρχίσει. Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση χορηγείται κλασική θεραπεία με ηπαρίνη, η οποία στη συνέχεια ακολουθείται από ταυτόχρονη χορήγηση κουμαρίνης. Η ηπαρίνη χορηγείται για 7-10 ημέρες ενώ η κουμαρίνη χρειάζεται τουλάχιστον τέσσερις ημέρες για να δράσει πλήρως. Μόλις σταθεροποιηθεί η PT, η θεραπεία με ηπαρίνη μπορεί να διακοπεί (Schein, 2016).

Η χρήση παραγώγων κουμαρίνης απαιτεί προσεκτική επίβλεψη λόγω του περιορισμένου θεραπευτικού τους εύρους. Η χορήγηση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η ηλικία, το βάρος και η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκου. Επιπλέον, τα άτομα που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα πρέπει να ενημερώνονται για τις ενδείξεις και τις εκδηλώσεις αιμορραγίας και να συμβουλευονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν προκύψουν.

2.3 ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ-DTIs

Οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (DTIs – Direct Thrombin Inhibitors) είναι μία κατηγορία σημαντικών αντιθρομβωτικών φαρμάκων τα οποία δρουν ως αντιπηκτικά αναστέλλοντας άμεσα το ένζυμο θρομβίνης. Αυτή η αναστολή επιβραδύνει την πήξη του αίματος και είναι απαραίτητη σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις. Υπάρχουν τρεις τύποι DTI: οι δισθενείς DTI, οι μονοσθενείς DTI και οι αλλοστερικοί αναστολείς. Τα δισθενή DTIs, όπως η ιρουδίνη και τα ανάλογά της, δεσμεύονται τόσο στην ενεργό θέση όσο και στην εξωθέση 1 της θρομβίνης (Εικόνα 3), ενώ τα μονοσθενή DTIs, όπως η Αργατροβάνη (Argatroban) και το Inogatran, συνδέονται μόνο με την ενεργό θέση. Οι αλλοστερικοί αναστολείς είναι η τρίτη κατηγορία αναστολέων οι οποίοι χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στην κλινική πρακτική (Nisio, 2005).



ΕΙΚΟΝΑ 3. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ DTIs. (Πηγή: Schaden, 2010)

Η θρομβίνη ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω αλλοστερικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τις εξωθέσεις 1 και 2 καθώς και μια θέση δέσμευσης νατρίου. Για να δημιουργήσουν ένα πιο διαχειρίσιμο αντιπηκτικό, οι ερευνητές ανακάλυψαν αλλοστερικούς

αναστολείς, συμπεριλαμβανομένων απταμερών DNA, διμερών και τριμερών βενζοφουρανίου και πολυμερών λιγνινών. Αν και υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον αλλοστερισμό, κανένας αναστολέας αλλοστερικής θρομβίνης δεν έχει προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές μέχρι και σήμερα. Τα δισθενή DTI έχουν περιορισμένη χρήση σε καταστάσεις όπου απαιτείται ηπαρίνη, όπως το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο («ασταθής στηθάγχη»), αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν (Mehta, 2014). Το Argatroban, μαζί με τις ιρουδίνες, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που προκαλείται από την ηπαρίνη, η οποία είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη που απαιτεί αντιπηκτική αγωγή χωρίς ηπαρίνη. Η ξιμελαγατράνη επέδειξε καλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη και τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και ως θρομβοπροφύλαξη στην κοιλιακή μαρμαρυγή σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε αρκετές δοκιμές. Ωστόσο, το AstraZeneca διέκοψε την ανάπτυξή του λόγω αναφορών για διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και ηπατική ανεπάρκεια (Weitz, 2002).

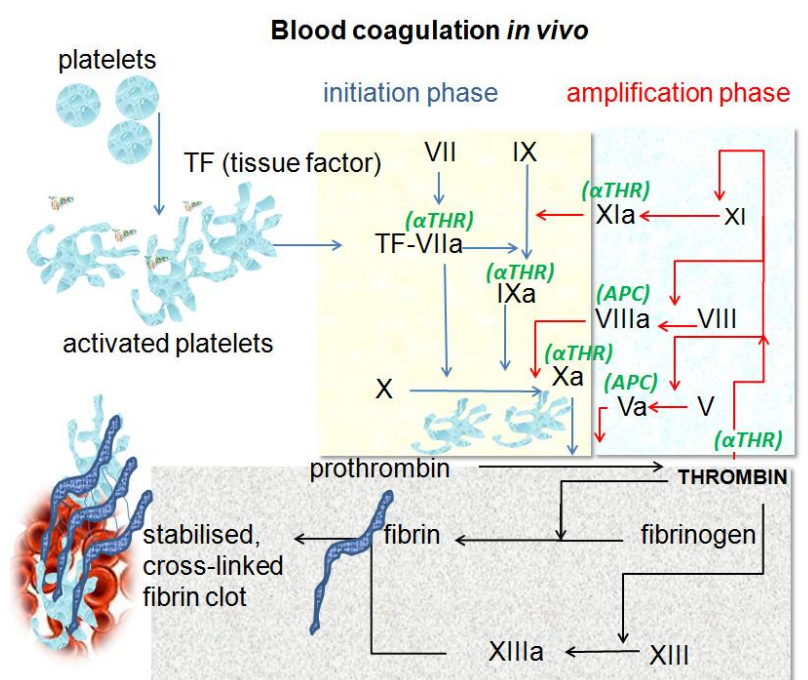
Η νταμπιγκατράνη (dabigatran) , ένας από του στόματος άμεσος αναστολέας θρομβίνης, έχει αποδειχθεί στη δοκιμή RE-LY ότι είναι εξίσου αποτελεσματικός με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με χαμηλότερους κινδύνους ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θνησιμότητας για μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή. Ως αποτέλεσμα, οι DTIs αναμένεται να αντικαταστήσουν την ηπαρίνη και τα παράγωγά της, καθώς και τη Βαρφαρίνη, σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις (Stangier, 2008).

2.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΧΑ

Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, όπως το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban, είναι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα που συνταγογραφούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες. Βοηθούν επίσης στην πρόληψη του εγκεφαλικού και της εμβολής σε άτομα με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου και χρησιμοποιούνται μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος και ισχίου. Οι εν λόγω φαρμακολογικοί παράγοντες αντιθρομβωτικής αγωγής και γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς στην κλινική πρακτική, ως εναλλακτική λύση στη βαρφαρίνη (Chen, 2010).

Αναφορικά με το μηχανισμό δράσης τους, οι αναστολείς του παράγοντα Χα παρεμποδίζουν το ένζυμο του παράγοντα Χα. Αυτή η διαδικασία εμποδίζει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη στο τελικό στάδιο του σχηματισμού θρόμβων τόσο στην καρδιά όσο και στις φλέβες

(Εικόνα 4). Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa έχουν ταχύτερη έναρξη ευκολότερη ρύθμιση της δοσολογίας τους, σε σύγκριση με άλλα αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη και η φαινπροκουμόνη. Ως αποτέλεσμα, μπορούν να διακοπούν 12 έως 48 ώρες πριν από την επέμβαση και να επαναχορηγηθούν αμέσως μετά. Αντίθετα, η βαρφαρίνη και η φαινπροκουμόνη συνήθως διακόπτονται για έως και μια εβδομάδα πριν από την επέμβαση και χρησιμοποιούνται ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους για να γεφυρωθεί το χάσμα θεραπείας, συνήθως για αρκετές εβδομάδες (Chen, 2010). Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa είναι μια εξαιρετική εναλλακτική λύση για άτομα που λαμβάνουν πολλά φάρμακα που μπορεί να αλληλοεπιδράσουν με τη βαρφαρίνη ή δυσκολεύονται να συμμορφωθούν με την ανάγκη για αλληπάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις. Οι επαγγελματίες υγείας σταθμίζουν παράγοντες όπως η βαλβιδική καρδιακή νόσο, η νεφρική λειτουργία, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και ο κίνδυνος αιμορραγίας όταν αποφασίσουν μεταξύ της συνταγογράφησης βαρφαρίνης ή ενός άμεσου αναστολέα του παράγοντα Xa (Yeh, 2012).



ΕΙΚΟΝΑ 4. ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΔΡΑ Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΧΑ (ΠΗΓΗ: ΥΕΗ, 2012)

Ωστόσο, τα άτομα που παρουσιάζουν επί του παρόντος αιμορραγία ή έχουν μεγάλη πιθανότητα αιμορραγίας δεν συνίσταται να λαμβάνουν άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα. Επιπλέον, η επίδραση αυτών των φαρμάκων στα έμβρυα και τα νεογνά είναι αβέβαιη και δεν συνίσταται να χορηγούνται σε μέλλουσες ή θηλάζουσες μητέρες. Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα προκαλούν συνήθως αιμορραγία, ειδικά από τη μύτη, το γαστρεντερικό σωλήνα ή το ουρογεννητικό σύστημα. Αν και έχουν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας στον εγκέφαλο σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό. Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν άλλες παρενέργειες όπως στομαχικές διαταραχές, ζαλάδες, αναιμία ή αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (Villabanca, 2017).

Εάν συμβεί υπερδοσολογία, ένας ειδικός μπορεί να ζητήσει μια ποσοτική ανάλυση παράγοντα Χα. Το Andexanet alfa είναι ένα συγκεκριμένο αντίδοτο που ενέκρινε ο FDA το 2018 για την αντιστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων των άμεσων αναστολέων Χα κατά τη διάρκεια σοβαρής αιμορραγίας. Αυτό ο παράγοντας είναι διαθέσιμος και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με άλλα φάρμακα για την αραίωση του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και της ηπαρίνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και φαινοτοΐνης μπορεί να μειώσει τις επιδράσεις της αραίωσης του αίματος αυτών των φαρμάκων, ενώ η φλουκοναζόλη μπορεί να τις αυξήσει. Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (Villabanca, 2017).

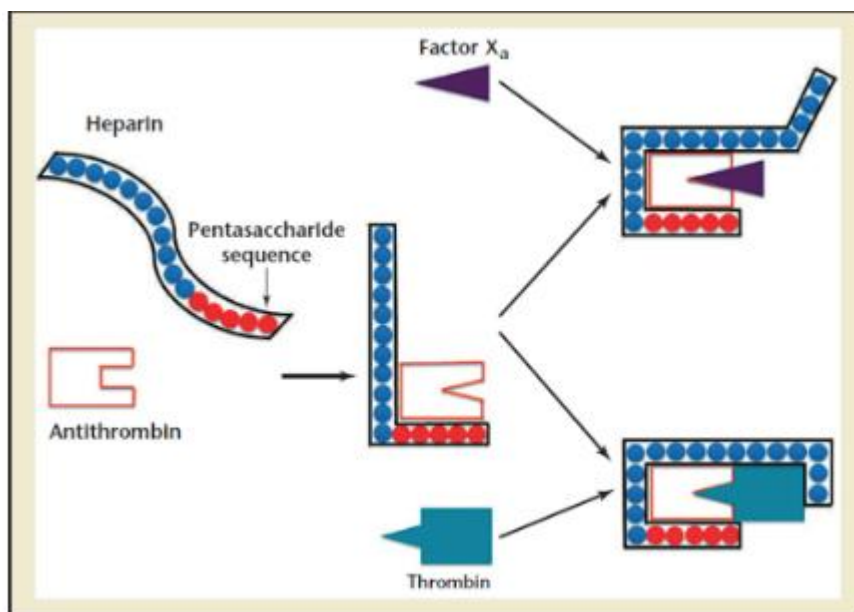
Συνεπώς, οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα είναι μια αποτελεσματική επιλογή για άτομα που λαμβάνουν πολλά φάρμακα ή δυσκολεύονται να παρακολουθήσουν ιατρικά ραντεβού και να είναι συνεπείς στη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Ωστόσο, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αξιολογήσουν το ιστορικό του ασθενή και τους κινδύνους αιμορραγίας πριν συνταγογραφήσουν αυτά τα φάρμακα. Επίσης, ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν τις πιθανές παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν αντιμετωπίσουν τυχόν δυσμενείς επιπτώσεις.

2.5 ΗΠΑΡΙΝΕΣ

2.5.1 ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η ηπαρίνη είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες δισακχαρίτη και πεντασακχαρίτη, καθιστώντας έτσι την πολυσακχαρίτη. Η μοριακή δομή της ηπαρίνης είναι ετερογενής, γι' αυτό και αναφέρεται ως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) προέρχονται από την κλασμάτωση της κλασικής ηπαρίνης και ταξινομούνται ως κλασματοποιημένες ηπαρίνες. Η ηπαρίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται εδώ και πολλές δεκαετίες στην κλινική πρακτική, διασπάται στο ήπαρ με μια μικρή ποσότητα να αποβάλλεται μέσω των ούρων και η υπόλοιπη να διασπάται από τα ηπατικά μακροφάγα. Επιπλέον, σημαντικό είναι ότι δεν μπορεί να περάσει από τον πλακούντα. Η ηπαρίνη που χρησιμοποιείται στην ιατρική προέρχεται από εντερικό βλεννογόνο χοίρου ή πνευμονικό ιστό βοοειδών και ονομάστηκε έτσι από το συκώτι από το οποίο εξήχθη αρχικά. Το μοριακό του βάρος μπορεί να κυμαίνεται από 5 έως 57 kDa και έχει χρόνο ημίσειας 60 έως 90 λεπτά (DiNisio, 2005).

Η ηπαρίνη, δρα αναστέλλοντας τη δραστηριότητα τόσο της θρομβίνης όσο και του παράγοντα Χα. Η αντιθρομβινική του δράση οφείλεται στην ικανότητά του να δεσμεύεται με το φυσικό αντιπηκτικό, την αντιθρομβίνη (ΑΤ) και να επιδεικνύει δράση αντιθρομβωτική (anti-IIa) και δράση ενάντια στον παράγοντα Χα. Αυτή η δέσμευση λαμβάνει χώρα μέσω ενός ειδικού πεντασακχαρίτη στην ηπαρίνη, ο οποίος σχηματίζει ένα σύμπλοκο με την αντιθρομβίνη. Αυτό το σύμπλεγμα αλλάζει τη δομή της ΑΤ και επιτρέπει στη θρομβίνη να δεσμεύεται στο σύμπλεγμα ΑΤ/ηπαρίνης (Εικόνα 5) (Gray, 2012). Προκειμένου να συνδεθεί η θρομβίνη με την ΑΤ και να γίνει ανενεργή, πρέπει να κινηθεί κατά μήκος της πολυσακχαριδικής αλυσίδας της κλασικής ηπαρίνης μέχρι να συναντήσει την ήδη συνδεδεμένη ΑΤ. Το σύμπλεγμα θρομβίνης/αντιθρομβίνης (TAT) στη συνέχεια διασπάται από την ηπαρίνη, απελευθερώνοντάς την για να εξουδετερώσει μια νέα ποσότητα θρομβίνης με τη μεσολάβηση της ΑΤ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ ηπαρίνης, ΑΤ και παράγοντα Χα είναι παρόμοια με αυτή της εξουδετέρωσης της θρομβίνης, αλλά το Χα αντιδρά άμεσα μόνο με την ΑΤ και έμμεσα με την ηπαρίνη. Αυτή η πολύπλοκη διαδικασία παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της πήξης (Gray, 2012).



ΕΙΚΟΝΑ 5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑΣ ΤΟΥ ΠΕΝΤΟΣΑΚΧΑΡΙΤΗ Η ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΜΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (Mulloy, 2016)

Η ηπαρίνη συμβάλλει έμμεσα στη δράση κατά της θρομβίνης, μέσω της έμμεσης δράσης TFPI (αναστολέας οδού ιστικού παράγοντα) - ένας εξωγενής αναστολέας της οδού που έχει επίσης αντιθρομβωτική (anti-IIa) και δράση ενάντια στον παράγοντα Xa, όπως η κλασική ηπαρίνη. Όταν χορηγείται κλασική ηπαρίνη, οδηγεί σε αξιοσημείωτη αύξηση της απελευθέρωσης του TFPI στην κυκλοφορία του αίματος, γεγονός που ενισχύει τις αντιπηκτικές του ιδιότητες (Mulloy, 2016).

Η βιοδιαθεσιμότητα και η ανταπόκριση της κλασικής ηπαρίνης είναι μη προβλέψιμες, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη για συνεχείς ή πολλαπλές εγχύσεις και τη νοσηλεία του ασθενούς. Η ηπαρίνη νατρίου χορηγείται ενδοφλεβίως, ενώ η ηπαρίνη ασβεστίου χορηγείται υποδόρια. Η μη κατακερματισμένη ηπαρίνη χορηγείται αρχικά ως βόλος και στη συνέχεια χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω ειδικής αντλίας ή ενδοφλέβιας σταγόνας χωρίς προηγούμενο βόλο. Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου εξαρτάται από το πόσο γρήγορα μειώνει την πήξη του αίματος και εάν ο ασθενής κινδυνεύει να αιμορραγήσει. Χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης στο πρόσθιο πλάγιο τοίχωμα της κοιλιάς, κοντά στον ομφαλό. Αυτό το

φάρμακο χρησιμοποιείται τόσο για τη θεραπεία όσο και για την πρόληψη θρόμβων αίματος, κυρίως για θρομβοεμβολική νόσο. Χρησιμοποιείται πιο συχνά για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και της οξείας περιφερικής αρτηριακής απόφραξης. Χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με θρομβολυτικούς παράγοντες για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όταν χρησιμοποιείται θεραπευτικά, η μη κατακερματισμένη ηπαρίνη απαιτεί παρακολούθηση μέσω αξιολογήσεων και εργαστηριακών εξετάσεων (Lever, 2012).

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές, σοβαρή υπέρταση, νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια, πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία ή θρομβοπενία που προκαλείται από τη χορήγηση ηπαρίνης, καθώς και σε άτομα που είναι υπερευαίσθητα στο φάρμακο. Πριν από τη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, θα πρέπει να ληφθεί ένα λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τυχόν αιμορραγικές διαταραχές στον ασθενή ή την οικογένειά του, πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς και θα πρέπει να γίνει πλήρης εξέταση αίματος για την αξιολόγηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και ερυθροκύτταρα στα ούρα για την πρόληψη του κινδύνου θρομβοπενίας ή αιμορραγίας. Η θρομβοπενία που εμφανίζεται αμέσως μετά τη θεραπεία τυπικά υποχωρεί εντός 2-3 ημερών (HIT-I), αλλά εάν εμφανιστεί μετά την 7η ημέρα, έχει ανοσολογική αιτιολογία και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη (Lever, 2012).

2.5.2 ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ-LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS

Οι LMWH έχουν μικρότερη αλυσίδα σακχάρου σε σύγκριση με την παραδοσιακή ηπαρίνη επειδή είναι πεντασακχαρίτες. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη αντιθρομβινική δράση αλλά το ίδιο επίπεδο αντι-Χα δράσης με την κλασική ηπαρίνη. Ο λόγος για αυτό είναι ότι η θρομβίνη δεν μπορεί να κινηθεί κατά μήκος της αλυσίδας και να προσκολληθεί στην AT. Τυπικά, τα LMWH παράγονται μέσω ενζυματικού, χημικού ή φυσικού αποπολυμερισμού. Το Μοριακό τους βάρος κυμαίνεται μεταξύ 3,6 και 6,7 kDa. Η συγκέντρωση στο πλάσμα κορυφώνεται μεταξύ της 3ης και 5ης ώρας μετά τη χορήγηση και έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 2,5-6 ώρες, που επιτρέπει την υποδόρια χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα (Hao, 2019).

Οι LMWH διαθέτουν αντιπηκτικά χαρακτηριστικά όπως η αναστολή της θρομβίνης Ια και του παράγοντα Χα και η απελευθέρωση του αναστολέα της οδού του παράγοντα ιστών TFPI. Έχουν επίσης ιδιότητες ίνωσης απελευθερώνοντας το πλασμινογόνο tPA του ενεργοποιητή ιστού και αναστέλλονται από τους TAFI (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitors), το οποίο είναι ένας αναστολέας ίνωσης. Οι LMWH μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αυξητικούς παράγοντες, να διεισδύσουν σε ενδογενείς φραγμούς, να ρυθμίσουν την έκφραση των συγκολλητικών μορίων, να έχουν ρυθμιστικές ιδιότητες στο ενδοθήλιο και να επιδείξουν επίσης τόσο λιπολυτική όσο και αντιθρομβωτική δράση (Hao, 2019).

Χορηγούνται για θρομβοπροφύλαξη σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, σε σηψαιμίες, σε γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, σε περιπτώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, σε ομόζυγη ανεπάρκεια βιταμίνης C και σε παρατεταμένη παραμονή του ασθενή σε κλινήρη κατάσταση. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις για τη χορήγησή τους σε πνευμονική εμβολή, σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη. Από την άλλη πλευρά, τα βασικά τους μειονεκτήματα περιλαμβάνουν την δυσκολία προσδιορισμού της ακριβούς δοσολογίας χορήγηση σε άτομα με χαμηλό ή υψηλό ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος), την ανάγκη διαφοροποίησης της δοσολογίας σε διαφορετικές ομάδες ασθενών (Ha0, 2019).

2.5.3 ΗΠΑΡΙΝΟΕΙΔΗ

Τα ηπαρινοειδή είναι παράγωγα χαμηλού μοριακού βάρους που είναι είτε συνθετικά είτε ημι-συνθετικά και έχουν παρόμοια δράση με τις γλυκοζαμινογλυκάνες της ηπαρίνης. Περιέχουν συνδυασμό θεικής ηπαράνης, θεικής δερματάνης και θεικής χονδροϊτίνης, ενώ παρουσιάζουν κυρίως αντι-Χα δράση. Οι ενδογενείς ηπαρίνες που είναι δομικά παρόμοιες με την ηπαρίνη αλλά έχουν περιορισμένη αντιπηκτική δράση είναι γνωστές ως μη ηπατικές γλυκοζαμινογλυκάνες. Από αυτά, μόνο η θεική ηπαράνη και η θεική δερματάνη έχουν σημαντικές αντιπηκτικές ιδιότητες. Τα κλινικά παρασκευάσματα μη ηπατικών γλυκοζαμινογλυκανών περιλαμβάνουν τη μεσογλυκάνη, το Lomoparan και το Suldexide (Harrenberg, 1998).

Η ομάδα των ηπαρινοειδών περιλαμβάνει το Danaparoid (Orgaran) που περιέχει τη θεική ηπαράνη και τη θεική δερματάνη. Η κύρια λειτουργία του είναι να αναστέλλει τη δράση Χα όπως η ηπαρίνη και έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που καθιστά μικρότερη την

ανάγκη για συνεχή εργαστηριακό έλεγχο. Ωστόσο, σε περίπτωση που είναι απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος, συνιστάται να ελέγχετε τη δράση anti-Xa αντί του APTT. Αν και το Danaparoid έχει συνδεθεί με σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό, αν και με περιορισμούς. Ένα πλεονέκτημα του Danaparoid είναι ότι δεν διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα, καθιστώντας το μια επιλογή για έγκυες γυναίκες που εμφανίζουν θρομβοπενία μετά τη λήψη ηπαρίνης (Magnani, 2010).

2.6 DOACS (DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS) – ΑΜΕΣΑ ΔΡΩΝΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Στην κατηγορία από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS) ανήκουν το dabigatran, το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban. Τα DOACS παρέχουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα πρωτοεμφανιζόμενα αντιπηκτικά. Τις προηγούμενες δεκαετίες, η βαρφαρίνη ήταν το μόνο διαθέσιμο από του στόματος αντιπηκτικό, αλλά η εισαγωγή από του στόματος αντιπηκτικών που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (DOACs – Direct Oral Anticoagulants) επηρέασε θετικά το συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο. Έχουν αποδείξει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τη βαρφαρίνη και το σημαντικότερο τους πλεονέκτημα είναι ότι δεν είναι αναγκαία η παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής τακτικά, λόγω των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών τους ιδιοτήτων. Επιπλέον, τα DOAC συνδέονται με σημαντικά λιγότερη ενδοκρανιακή αιμορραγία από τη βαρφαρίνη, καθιστώντας τα την προτιμώμενη επιλογή για αντιπηκτική θεραπεία (Messerschmidt, 2015). Τα DOACs έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την αντιμετώπιση των περιορισμών της βαρφαρίνης.

Το Dabigatran ήταν το πρώτο DOAC που εγκρίθηκε από το FDA το 2010 για τη πρόληψη της κοιλιακής μαρμαρυγής και του εγκεφαλικού επεισοδίου και ανήκει στη κατηγορία των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης. Το dabigatran λαμβάνεται ως προφάρμακο και μετατρέπεται σε φάρμακο μέσω των εστέρων. Μία από τις κύριες επιπλοκές του είναι η γαστρεντερική αιμορραγία. Σε άτομα τα οποία εμφανίζουν γαστρεντερική παθολογία και στους ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή του. Το αντίδοτο για το dabigatran είναι η ινταρουσιζουμάμπη (Praxbind, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals) που εγκρίθηκε το 2015 από το FDA. Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το dabigatran και αναστρέφει τη δράση του. Ένα παράγοντας αναστροφής που βρίσκεται υπό μελέτη στη φάση II είναι ο PER977 ή

ciraparantag. Άλλα αντίδοτα που μπορούν να χορηγηθούν είναι το PCC, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και (rFVIIa).

Το rivaroxaban είναι άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa . Το rivaroxaban έλαβε έγκριση το 2008 για την πρόληψη της ΦΘΕ στηριζόμενο στη μελέτη RECORD. Η κλινική μελέτη ROCKET-AF συνέκρινε το rivaroxaban 20mg με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Τα αποτελέσματα ήταν υπέρ του rivaroxaban και οδήγησαν στην έγκρισή του το 2011 για τη χορήγηση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου. Η κλινική μελέτη EINSTEIN που περιελάμβανε την EINSTEIN DVT και την EINSTEIN PE οδήγησε στην έγκρισή του rivaroxaban για την δευτερογενή πρόληψη της DVT και της PE²⁷. Η PREVENT-HD είναι μια πρόσφατη μελέτη, η οποία έδειξε την αποτελεσματικότητα της rivaroxaban 10 mg για τη πρόληψη θρομβωτικών και αρτηριακών επεισοδίων σε ασθενείς με Covid-19.

Το apixaban είναι ένας αναστολέας του παράγοντα Xa, αναστέλλει τον ελεύθερο και το δεσμευμένο παράγοντα Xa. Apixaban 2,5 mg εγκρίθηκε το 2011 για τη πρόληψη της ΦΘΕ, βασιζόμενο στη μελέτη ADVACE στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ορθοπεδική εγχείρηση. Η κλινική μελέτη αυτή αποτελούνταν από την ADVANCE-1, ADVANCE-2 και ADVANCE-3. Και στις τρεις μελέτες συγκρίθηκε το Apixaban 2,5mg έναντι της enoxaparin 40mg. Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη την AVERROES συμμετείχαν ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά η μελέτη διακόπηκε σύντομα καθώς υπήρχε μεγάλη διαφορά υπέρ του apixaban για το καταληκτικό σημείο του εγκεφαλικού επεισοδίου.

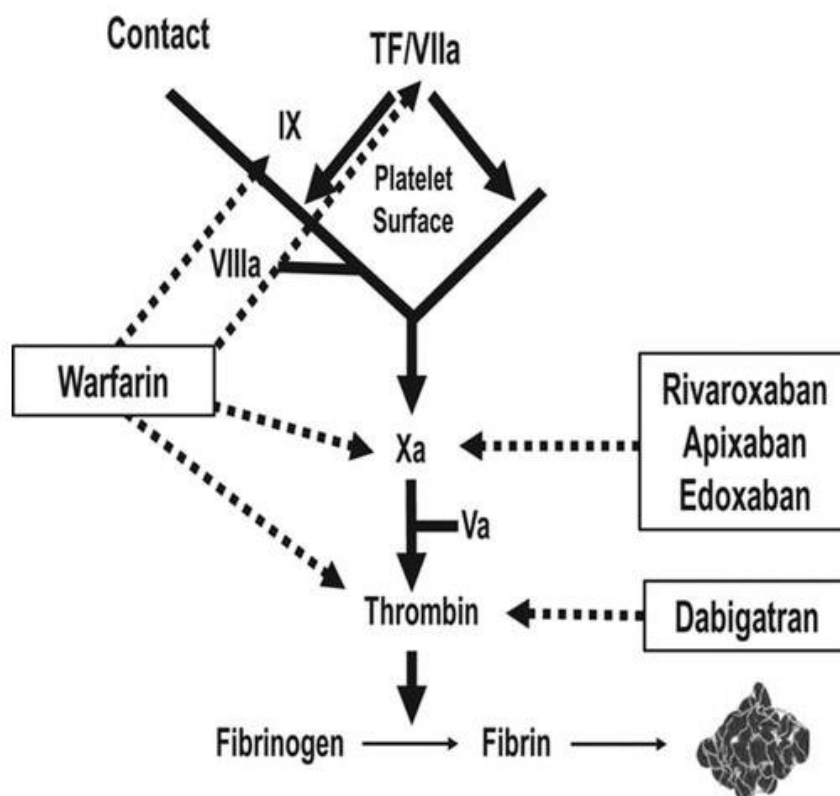
Το edoxaban είναι και αυτό ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa, έχει προέλθει από τον παρεντερικό αναστολέα Xa DX-9065a. Από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα του edoxaban στην κολπική μαρμαρυγή είναι η ENGAGE AF-TIMI 48. Τα αποτελέσματα έδειξαν μη κατωτερότητα του edoxaban, σε σύγκριση με την βαρφαρίνη, σε ότι αφορά την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολής. Επίσης το edoxaban έχει χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των DOAC υποχωρούν γρήγορα λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής τους. Ο FDA έχει εγκρίνει το idarucizumab ως παράγοντα αντιστροφής του dabigatran

(Douxfilis, 2018). Το rivaroxaban και το apixaban είναι εγκεκριμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από εκλεκτική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, ενώ το dabigatran, το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban χορηγούνται για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής και την πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Αν και δεν έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες για αυτή τη χρήση, το rivaroxaban είναι εγκεκριμένο στην Ευρώπη για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας σε σταθεροποιημένους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Bachus, 2015).

Η συχνότητα της χρήσης των DOAC ως αντιπηκτικών έχει αυξηθεί επειδή αναστέλλουν άμεσα ένα μόνο ένζυμο πήξης, οδηγώντας σε μια πιο προβλέψιμη απόκριση. Η θρομβίνη αναστέλλεται από το Dabigatran, ενώ ο παράγοντας Χα αναστέλλεται από τη rivaroxaban, την apixaban και την edoxaban. Αυτά τα φάρμακα έχουν γρήγορη έναρξη δράσης, με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να φτάνουν 1 έως 4 ώρες μετά τη λήψη τους από το στόμα και με χρόνο ημίσειας περίπου 12 ώρες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα DOAC απεκκρίνονται, σε κάποιο βαθμό, μέσω των νεφρών και μπορεί να συσσωρευτούν σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα, γεγονός που θα μπορούσε να αυξήσει τις πιθανότητές τους για αιμορραγία. Συνεπώς, οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν λαμβάνουν DOAC και όσοι έχουν κάθαρση μικρότερη από 15 mL/min θα πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση τους (Yeh, 2015).

Τα DOAC έχουν πλεονέκτημα έναντι της βαρφαρίνης καθώς μπορούν να χορηγηθούν σε σταθερές δόσεις χωρίς την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης, καθιστώντας τη θεραπεία απλούστερη. Σε αντίθεση με τη βαρφαρίνη εμποδίζουν τη λειτουργία ενός και μόνο ενζύμου θρόμβωσης (Εικόνα 6). Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν προβλήματα με το rivaroxaban και το apixaban όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP 3A4 και της p-γλυκοπρωτεΐνης, ενώ το dabigatran και το edoxaban μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη έκθεση όταν χρησιμοποιούνται με ισχυρούς αναστολείς της p-γλυκοπρωτεΐνης. Για να εξασφαλιστεί η μέγιστη απορρόφηση, θα πρέπει να καταναλώνεται ένα γεύμα κατά τη λήψη θεραπευτικών δόσεων rivaroxaban.



ΕΙΚΟΝΑ 6. ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ DOACS

Τυπικά, οι δόσεις που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων αίματος είναι οι μισές από αυτές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής ή την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Όταν χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του εγκεφαλικού, οι δόσεις των DOAC προσαρμόζονται με βάση σημαντικά χαρακτηριστικά του ασθενούς για τη βελτιστοποίηση της αναλογίας οφέλους προς κίνδυνο. Αν και τα DOAC είναι πιο προβλέψιμα και ευκολότερα στη χρήση από τη βαρφαρίνη, είναι σημαντικό να ληφθούν προσεκτικά υπόψη τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων πριν τα συνταγογραφηθούν ως αντιπηκτικά.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, η χρήση των DOAC παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Σημαντική είναι η απουσία αντιδότη για αιμορραγία ή σενάρια έκτακτης ανάγκης που σχετίζονται με DOAC, περιορισμένη κατανόηση των DOAC σε συγκεκριμένες ομάδες

ασθενών όπως εκείνοι με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη που μπορεί να εμποδίσει την προσβασιμότητα για ορισμένους ασθενείς. Υπάρχει επίσης πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με άλλα φάρμακα, αν και αυτό είναι λιγότερο ανησυχητικό σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Επιπλέον, απαιτείται προσεκτική επιλογή και παρακολούθηση του ασθενούς για να διασφαλιστεί η κατάλληλη δόση και να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας ή ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτές οι προκλήσεις τονίζουν την ανάγκη προσεκτικής εξέτασης των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των DOAC σε μεμονωμένους ασθενείς, καθώς και τη συνεχή έρευνα για την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων και την ενίσχυση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων.

3. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

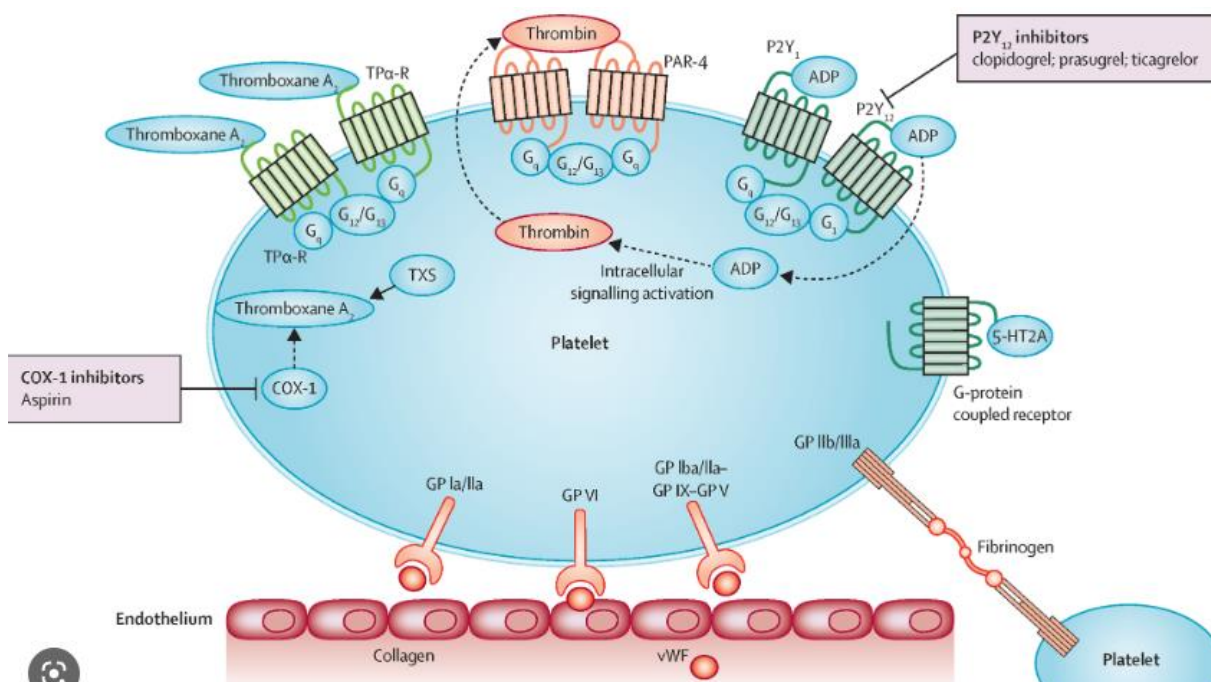
3.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων είναι καθοριστικός στη δημιουργία θρόμβων, αφού η συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός που οδηγεί σε ισχαιμικά επεισόδια. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εμποδίζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και επομένως εμποδίζουν τον σχηματισμό του αρχικού θρόμβου των αιμοπεταλίων (γνωστός και ως λευκός θρόμβος), ο οποίος είναι το πρώτο βήμα στη διαδικασία της πήξης του αίματος. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση της αρτηριακής θρόμβωσης, καθώς αυτοί οι θρόμβοι περιέχουν περισσότερα αιμοπετάλια από αυτά που βρίσκονται στο φλεβικό σύστημα. Η παροχή προφυλακτικών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μπορεί να προσφέρει προστασία έναντι της αγγειακής θρόμβωσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τοπική έμφραξη των αρτηριών (Born, 2006).

Τα αιμοπετάλια του αίματος, τα οποία είναι τα μικρότερα αιμοσφαίρια του σώματος και κυμαίνονται συνήθως από 150 έως 350x10⁹/L σε υγιή άτομα. Όταν βρίσκονται σε ηρεμία, τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν σε μορφή δίσκου, ενώ η ενεργοποίησή τους εμποδίζεται με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής από το ενδοθηλιακό οξείδιο του αζώτου και την προσταγλανδίνη I₂, καθώς και την απομάκρυνση της διφωσφορικής αδενοσίνης από το ενδοθηλιακό CD39. Η ικανότητα των αιμοπεταλίων να προσκολλώνται σε κατεστραμμένα αγγειακά τοιχώματα και να σχηματίζουν συστάδες παρατηρήθηκε για πρώτη

φορά από τον Bizzozzero τον 19ο αιώνα (Fogelson, 2015). Η διαδικασία της δημιουργίας του θρόμβου ξεκινά όταν το κολλαγόνο συνδέεται με την επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη VI και την ιντεγκρίνη $\alpha 2\beta 1$, ενώ ο παράγοντας von Willebrand συνδέεται με το σύμπλεγμα GPIb-IX-V. Ο καταρράκτης της πήξης ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, η οποία είναι ένα από τα ισχυρότερα αντισώματα των αιμοπεταλίων. Αυτό ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια ενεργοποιώντας τους υποδοχείς πρωτεάσης. Οι θετικές οδοί ανάδρασης για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνουν τους υποδοχείς ADP των P2Y₁ και P2Y₁₂, τους υποδοχείς σεροτονίνης 5-HT_{2A} και τον προστατικό υποδοχέα της θρομβοξάνης. Ενώ τα αιμοπετάλια παράγουν ADP και σεροτονίνη, η θρομβοξάνη A₂ παράγεται από την COX-1. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων προκαλείται από τη δέσμευση του ινώδους και του παράγοντα VWF στον ενεργοποιημένο μοριακό σχηματισμό της ιντεγκρίνης $\alpha\beta 3$ (GPIIb-IIIa). Η συσσώρευση αιμοπεταλίων στο αίμα σχηματίζεται μέσω της αλληλεπίδρασης της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων του αίματος με τον αντι-υποδοχέα κατά της κυτταρίνης στα λευκοκύτταρα (Harrison 2005, Fogelson, 2015).

Εκτός από τον καθιερωμένο φυσιολογικό τους ρόλο στην αιμόσταση, η ανεπιθύμητη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσα στα αιμοφόρα αγγεία στη θέση μιας ρήξης αθηρωματικής πλάκας μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες που οδηγούν σε απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων και σε διαδικασίες που οδηγούν σε βλάβες ζωτικών οργάνων. Αυτό τελικά προκαλεί ισχαιμικά συμβάντα όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο, που είναι οι κύριες αιτίες θανάτου στον σύγχρονο τρόπο ζωής και στα αστικά κέντρα. Έτσι, η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την πρόληψη ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι μοριακοί στόχοι για τέτοια φάρμακα απεικονίζονται στην Εικόνα 7 (Harrison, 2005).



ΕΙΚΟΝΑ 7. ΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (Πηγή: Mega, 2015)

3.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ COX-1

3.2.1 ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η ασπιρίνη δρα αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) στα αιμοπετάλια μέσω μη αναστρέψιμης ακετυλίωσης. Το παραπάνω ένζυμο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της θρομβοξάνης A₂ (TXA₂), μιας ουσίας δηλαδή η οποία αυξάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το COX_i είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος στις προσταγλανδίνες, τόσο στα αιμοπετάλια, όπου η θρομβοξάνη A₂ (TXA₂) παράγεται μέσω της δράσης της συνθάσης των αιμοπεταλίων A₂ (CHF συνθάση), όσο και στο ενδοθήλιο, όπου η προστακυκλίνη (PGI₂) που παράγονται από τη δράση των ενζύμων σύνθεσης της προσταγοναδίνης. Αν και η ασπιρίνη έχει ισχυρότερη επίδραση στα αιμοπετάλια, δεν είναι επιλεκτική στη δράση της. Ως αποτέλεσμα, αναστέλλει τόσο τον σχηματισμό CHA₂, μιας ουσίας που αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όσο και την παραγωγή προστακυκλίνης (μιας ουσίας που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων) στα αιμοπετάλια. Επομένως, Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης είναι μια ισορροπημένη

σχέση μεταξύ της μείωσης της σύνθεσης της θρομβοξάνης A2 από τα αιμοπετάλια και η σύνθεση της προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Macchi, 2006).

Τα αιμοπετάλια στερούνται πυρήνα, που σημαίνει ότι δεν μπορούν να αντικαταστήσουν το COX1, επομένως η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων ξεκινά εκ νέου όταν διακόπτεται η χορήγηση της ασπιρίνης και εισέρχονται νέα αιμοπετάλια στην κυκλοφορία. Η ασπιρίνη αναστέλλει επίσης την COX-2, προσδίδοντάς της με τον τρόπο αυτό αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το ήπαρ μεταβολίζει την ασπιρίνη και η μέγιστη επίδρασή της παρατηρείται 3-4 ώρες μετά την κατάποση, με χρόνο ημίσειας ζωής 20 λεπτά. Για να επιτευχθεί η βέλτιστη αντιθρομβωτική ικανότητα, αρκεί μια ημερήσια δόση από 75 έως 100 mg ασπιρίνης, καθώς η αύξηση της δόσης δεν προσφέρει πρόσθετα οφέλη και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τέλος, η ασπιρίνη είναι το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα που χορηγήθηκε ευρέως στην κλινική πρακτική για την αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, ενώ σε ισχαιμικά συμβάντα, είναι ο παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνότερα τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή προφύλαξη του ασθενή. Έχει επίσης προληπτική δράση για την αποφυγή εμφράγματος ή καρδιαγγειακών συμβάντων, αφού σε ασθενείς με αυξημένους παράγοντες επικινδυνότητας μειώνει κατά 20% τα ισχαιμικά συμβάντα, ακόμη και αν η χορηγείται σε μικρές δόσεις (Schrör, 1997).

3.2.2 ΤΡΙΦΛΟΥΖΑΛΗ

Η τριφλουζάλη (Triflusal), ένα αντιθρομβωτικό που επικεντρώνεται στα αιμοπετάλια, έχει δομικές ομοιότητες με τα σαλικυλικά αλλά δεν έχει μεγάλες ομοιότητες με την ασπιρίνη. Μελέτες έχουν δείξει ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό με την ασπιρίνη στη θεραπεία εγκεφαλικού ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ έχει μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Το Triflusal, όταν συνδυάζεται με μέτριας έντασης αντιπηκτική αγωγή, έχει επίσης αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος σε ασθενείς που έχουν υψηλή επικινδυνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Επομένως, το triflusal μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή και για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων εγκεφαλικών και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ως εναλλακτική λύση στην ασπιρίνη για ασθενείς που παρουσιάζουν παρενέργειες στην ασπιρίνη (Dpeta, 2015).

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες του triflusal και του κύριου μεταβολικού του, του HTB (2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)benzoic acid), εμποδίζουν τη δράση της κυκλοοξυγονάσης, η οποία οδηγεί στην αναστολή της παραγωγής θρομβοξάνης. Επιπλέον, τόσο το triflusal όσο και το HTB εμποδίζουν τη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) στα αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η διάσπαση της cAMP και να περιορίζεται η κινητοποίηση ασβεστίου, αποτρέποντας τελικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το Triflusal φαίνεται να έχει περισσότερο ισχυρή επίδραση στην COX-1 των αιμοπεταλίων σε αντίθεση με την COX-2, στην οποία δε φαίνεται να έχει ισχυρή επίδραση (Jiang, 2020). Το Triflusal υφίσταται ταχεία υδρόλυση σε HTB μετά τη χορήγησή του από το στόμα. Η πλειονότητα της αποβολής του triflusal γίνεται μέσω των νεφρών, με περισσότερο από το 60% της αρχικής ένωσης, αλλά και του βασικού μεταβολίτη του HTB, να απεκκρίνεται από τα ούρα εντός 48 ωρών από τη χορήγηση. Το φαρμακοκινητικό προφίλ του triflusal και της HTB δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα, πράγμα που σημαίνει ότι δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για το triflusal σε ηλικιωμένους ασθενείς (Ding, 2018).

Σε πολυκεντρικές μελέτες μεγάλης κλίμακας στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς που είχαν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 6 μήνες, βρέθηκε ότι η χορήγηση δόσης triflusal 600 mg/ημέρα και ασπιρίνης δόσης 300-330 mg/ημέρα είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα (Niu, 2016). Κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας αποκάλυψαν ότι, εκτός από μια αισθητά χαμηλότερη εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων σε άτομα που έλαβαν triflusal (13,7% σε σύγκριση με 21,8% στη μελέτη TACIP, με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,001$), το προφίλ ανοχής του triflusal ήταν γενικά συγκρίσιμο με αυτό της ασπιρίνης. Αυτές οι δοκιμές παρατήρησαν ποσοστό διακοπής της αγωγής 2,3-5,1% λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών σε λήψη triflusal και 3,0-6,0% σε λήψη ασπιρίνης αντίστοιχα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το triflusal σχετίζονταν με τη γαστρεντερική οδό (26,8% των ασθενών, κυρίως δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και μετεωρισμός) και το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα (8,9%, π.χ. ως πονοκέφαλοι), χωρίς σημαντική διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης με το είδος των παρενεργειών που εμφανίζονται μετά τη λήψη ασπιρίνης (Matias-Gulu, 2003).

3.2.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ADP P2Y₁₂

Ο FDA έχει εγκρίνει πέντε ανταγωνιστές των υποδοχέων ADP P2Y₁₂: τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη και κανναβινοειδές. Οι τρεις πρώτες είναι

θειενοπυριδίνες που υφίστανται μεταβολισμό από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 (CYP) στο ήπαρ για να γίνουν φαρμακολογικά ενεργές και να ασκήσουν την αντιαιμοπεταλιακή τους δράση. Η τικλοπιδίνη δεν συνιστάται στην παρούσα κλινική πρακτική λόγω παρενεργειών, αλλά η κλοπιδογρέλη και η ασπιρίνη είναι η προτιμώμενη θεραπεία μετά από εκλεκτική διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή περιφερική αγγειοπλαστική με εμφύτευση στεντ. Η πρασουγρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη είναι μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS – Acute Coronary Syndrome) που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και εμφύτευμα stent. Η τικαγρελόρη είναι μια τριαζολοπυριμιδίνη που αναστέλλει άμεσα και αναστρέψιμα τον υποδοχέα ADP P2Y₁₂ και έχει εγκριθεί για χρήση σε συνδυασμό με ασπιρίνη για ασθενείς με ACS, με ή χωρίς PCI. Το τικαγκελόρη είναι ένα τροποποιημένο παράγωγο της τριφωσφορικής αδενοσίνης που είναι επίσης άμεσος και αναστρέψιμος ανταγωνιστής του υποδοχέα ADP P2Y₁₂, αλλά μπορεί να χορηγηθεί μόνο ενδοφλεβίως με σύντομο χρόνο ημιζωής 3-5 λεπτών. Η χρήση του σε συνδυασμό με ασπιρίνη έχει εγκριθεί για ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ και έχουν ή πρόκειται να υποβληθούν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

3.3 ΘΕΙΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ

3.3.1 ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ

Η τικλοπιδίνη, η οποία έχει την εμπορική ονομασία Ticlid, είναι ένα φάρμακο που ανήκει στην οικογένεια των θειενοπυριδινών και χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου θρομβωτικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Λειτουργεί αναστέλλοντας τους υποδοχείς ADP και αρχικά βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων και προβλημάτων θρόμβωσης σε στεφανιαία στεντ. Ωστόσο, η χρήση της έχει περιοριστεί κυρίως σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη ή χρειάζονται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία λόγω των σπάνιων αλλά σοβαρών παρενεργειών της ουδετεροπενίας και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας. Σήμερα, είναι διαθέσιμα νεότερα και ασφαλέστερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη, με αποτέλεσμα η τικλοπιδίνη να χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά (Amsterdam, 2014).

Η τικλοπιδίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων και, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ασπιρίνη, για άτομα που έχουν στεφανιαίο stent και χρειάζεται

πρόληψη της έμφραξης του. Θεωρείται δευτερεύουσα επιλογή για την πρόληψη των θρομβωτικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποστεί εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Η έρευνα έχει δείξει ότι είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη στην πρόληψη του θανάτου ή των μελλοντικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, έχει επίσης πιο συχνές και σοβαρές παρενέργειες σε σύγκριση με την ασπιρίνη, επομένως συνταγογραφείται μόνο σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη (Manolis, 2005).

Είναι απαραίτητο για έναν ασθενή που χρειάζεται ένα στεντ σε ένα από τα αγγεία που περιβάλλουν την καρδιά του να διασφαλίσει ότι το στεντ παραμένει ανοιχτό προκειμένου να διατηρηθεί η ροή του αίματος στην καρδιά. Ως αποτέλεσμα, σε ασθενείς με στεντ συνταγογραφούνται φάρμακα μετά τη διαδικασία για να βοηθήσουν στη διατήρηση αυτής της ροής αίματος. Η τικλοπιδίνη, όταν λαμβάνεται μαζί με ασπιρίνη, έχει εγκριθεί από τον FDA για το σκοπό αυτό και μελέτες έχουν δείξει ότι είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη μόνη της ή την ασπιρίνη σε συνδυασμό με ένα αντιπηκτικό. Ωστόσο, λόγω των σημαντικών παρενεργειών της τικλοπιδίνης, δεν είναι τόσο ευεργετική όσο η αντίστοιχη σε δράση, κλοπιδογρέλη. Κατά συνέπεια, οι τρέχουσες συστάσεις δεν υποστηρίζουν πλέον τη χρήση της τικλοπιδίνης για το σκοπό αυτό (Zehnder, 2018).

Η τικλοπιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (όπως αυτά που συχνά πέφτουν ή εμφανίζουν γαστρεντερική αιμορραγία), ιστορικό αιματολογικής νόσου, σοβαρή ηπατική νόσο ή προηγούμενη αλλεργική αντίδραση στην τικλοπιδίνη ή σε οποιοδήποτε φάρμακο θειενοπυριδίνης όπως η κλοπιδογρέλη. Επίσης, οι ασθενείς λαμβάνουν τικλοπιδίνη, θα πρέπει να σταματήσουν τη λήψη του φαρμάκου 10-14 ημέρες πριν υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για να μετριαστεί ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τικλοπιδίνης που σχετίζονται με τα κύτταρα του αίματος είναι οι πιο σοβαρές, ωστόσο, οι παρενέργειες αυτές είναι σχετικά σπάνιες. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξάνθημα και κοιλιακό άλγος. Επιπλέον, η τικλοπιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, των ηπατικών ενζύμων και της αιμορραγίας. Η χρήση της τικλοπιδίνης έχει συνδεθεί με ουδετεροπενία, θρομβοπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και απλαστική αναιμία. Λόγω αυτού του κινδύνου, οι ασθενείς που αρχίζουν να

παίρνουν τικλοπιδίνη παρακολουθούνται συνήθως μέσω τακτικών αιματολογικών εξετάσεων για έλεγχο του αριθμού των κυττάρων τους κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες (lockhandwala, 2009).

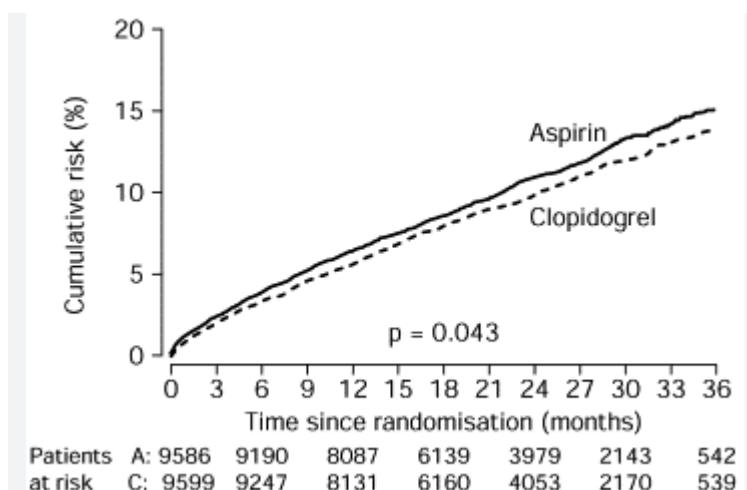
3.3.2 ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Η κλοπιδογρέλη, η οποία είναι γνωστή με την εμπορική ονομασία Plavix, είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει τις πιθανότητες καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού σε άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που συνταγογραφείται συχνά σε συνδυασμό με ασπιρίνη για άτομα που έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή ή έχουν υποβληθεί σε διαδικασία τοποθέτησης στεντ στεφανιαίας αρτηρίας. Αυτό το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα και συνήθως χρειάζονται περίπου δύο ώρες για να γίνει αποτελεσματικό και τα αποτελέσματά του μπορεί να διαρκέσουν έως και πέντε ημέρες (Quin, 1999). Παρά τη γενική συναίνεση ότι η κλοπιδογρέλη είναι ασφαλής για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει περιορισμένη διαθέσιμη έρευνα για να τεκμηριώσει αυτόν τον ισχυρισμό. Το φάρμακο προκαλεί συνήθως παρενέργειες όπως ναυτία, πονοκέφαλο, κνησμό, καούρα και εύκολους μώλωπες. Επιπλέον, πιο σοβαρές επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και αιμορραγία (Coukel, 1997).

Η κλοπιδογρέλη λειτουργεί αναστέλλοντας μη αναστρέψιμα έναν υποδοχέα αιμοπεταλίων γνωστό ως P2Y₁₂. Απέκτησε το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του το 1982 και έλαβε ιατρική έγκριση το 1997. Αυτό το φάρμακο περιλαμβάνεται στον Κατάλογο Βασικών Φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και μπορεί να ληφθεί ως γενόσημη έκδοση. Από το 2020, κατατάχθηκε ως το 29ο πιο συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο στις Ηνωμένες Πολιτείες, με πάνω από 19 εκατομμύρια συνταγές (Sangkul, 2010). Χρησιμοποιείται κυρίως για την πρόληψη καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα που έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν αυτά τα περιστατικά. Στα περιστατικά αυτά περιλαμβάνονται άτομα που έχουν υποφέρει στο παρελθόν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο και νόσο της περιφερικής αρτηρίας. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας συμβουλεύουν τη χρήση της κλοπιδογρέλης σε άτομα που αναζητούν θεραπεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου με αυξημένο ST, έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς αύξηση ST ή ασταθή στηθάγχη. Για άτομα που έχουν σταθερή ισχαιμική καρδιοπάθεια και εμφανίζουν παρενέργειες κατά τη χρήση της ασπιρίνης, η χρήση της κλοπιδογρέλης ως αυτόνομης θεραπείας θεωρείται καλή επιλογή.

Χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ασπιρίνη για συγκεκριμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου (Patti, 2020).

Η δοκιμή CAPRIE ήταν μια σημαντική κλινική μελέτη με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της κλοπιδογρέλης και της ασπιρίνης στη μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο. Αυτή η τυχαιοποιημένη, τυφλή και διεθνής δοκιμή περιελάμβανε υποομάδες ασθενών με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο. Η κλοπιδογρέλη, βρέθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη στη μείωση του κινδύνου του σύνθετου κινδύνου που μελετήθηκε, με σχετική μείωση κινδύνου 8,7% (Εικόνα 8). Επίσης, η μελέτη αναφέρει ότι τα προφίλ ασφάλειας των δύο φαρμάκων ήταν παρόμοια, χωρίς σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η κλοπιδογρέλη θα μπορούσε να είναι μια χρήσιμη εναλλακτική λύση στην ασπιρίνη για ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (CAPRIE, 1996).



ΕΙΚΟΝΑ 7. ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΤΟ ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΟ ΡΙΣΚΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗΣ.

3.3.3 ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

Η πρασουγρέλη, ένας αναστολέας των αιμοπεταλίων και ένας μη αναστρέψιμος ανταγωνιστής των υποδοχέων P2Y₁₂ ADP, είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος. Ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων θειενοπυριδίνης και πωλείται με την επωνυμία Effient στις ΗΠΑ, την Αυστραλία και την Ινδία και με την επωνυμία Efiient στην ΕΕ. Η πρασουγρέλη εγκρίθηκε για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Φεβρουάριο του 2009 και στις ΗΠΑ τον Ιούλιο του 2009 για τη μείωση των θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης στεντ, σε άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που πρόκειται να αντιμετωπιστούν με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Baker, 2009).

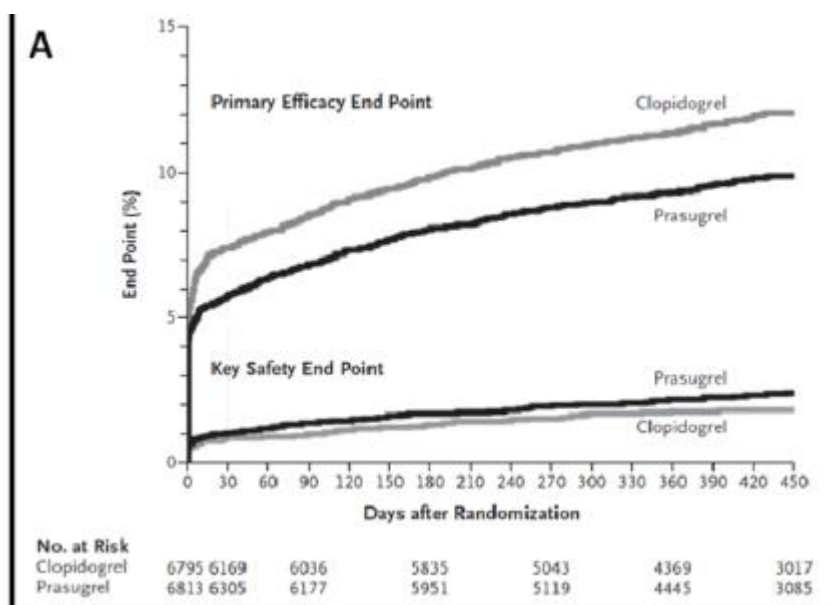
Η πρασουγρέλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης για την πρόληψη της θρόμβωσης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανύψωση. Ενώ η πρασουγρέλη έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον παράγοντα επικινδυνότητας θανάτου των επαναλαμβανόμενων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (Baker, 2009).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών, που έχουν χαμηλό σωματικό βάρος ή ιστορικό παροδικών ισχαιμικών προσβολών ή εγκεφαλικών επεισοδίων λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Επίσης δεν συνιστάται η έναρξη αγωγής με πρασουγρέλη πριν από τη στεφανιογραφία πριν από της πρωτοπαθούς διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης δεν συνιστάται. Η πρασουγρέλη δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με ενεργή παθολογική αιμορραγία, όπως πεπτικό έλκος ή ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού, λόγω υψηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού (θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ενδοκρανιακή αιμορραγία) (Shupke, 2019).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της πρασουγρέλης περιλαμβάνουν υπέρταση, υπόταση, κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαрдία, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, πυρετός, πόνο στα άκρα, εξάνθημα, υπερχοληστερίνη, υπερχοληστεραιμία αιμορραγία, λευκοπενία, αναιμία, πόνο στην πλάτη, επίσταξη, δύσπνοια, βήχας, υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος). Η πρασουγρέλη έχει χαμηλή πιθανότητα αλληλεπιδράσεων και μπορεί να

χρησιμοποιηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για τη μείωση του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας χωρίς απώλεια της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης (Wiviott, 2010).

Η μελέτη TIMI παρουσιάζει μια συγκριτική ανάλυση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας δύο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης, σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI - Percutaneous Coronary Intervention). Η μελέτη διεξήχθη σε 13.608 ασθενείς από 30 χώρες, οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες θεραπείας είτε με πρασουγρέλη είτε με κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με πρασουγρέλη συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένα ποσοστά ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης στεντ. Ωστόσο, βρέθηκε επίσης ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι κλινικοί γιατροί πρέπει να σταθμίσουν τα οφέλη και τους κινδύνους της εντατικής αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όταν εξετάζουν την επιλογή αντιαιμοπεταλιακών θεραπευτικών σχημάτων για τη θεραπεία ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα που υποβάλλονται σε PCI (Εικόνα 9) (Wiviott, 2010).



ΕΙΚΟΝΑ 8. Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΥΠΟΒΑΛΗΘΕΙ ΣΕ PCI (Πηγή: Wiviott, 2007)

3.3.4 ΤΙΚΑΓΚΡΕΛΟΡΗ

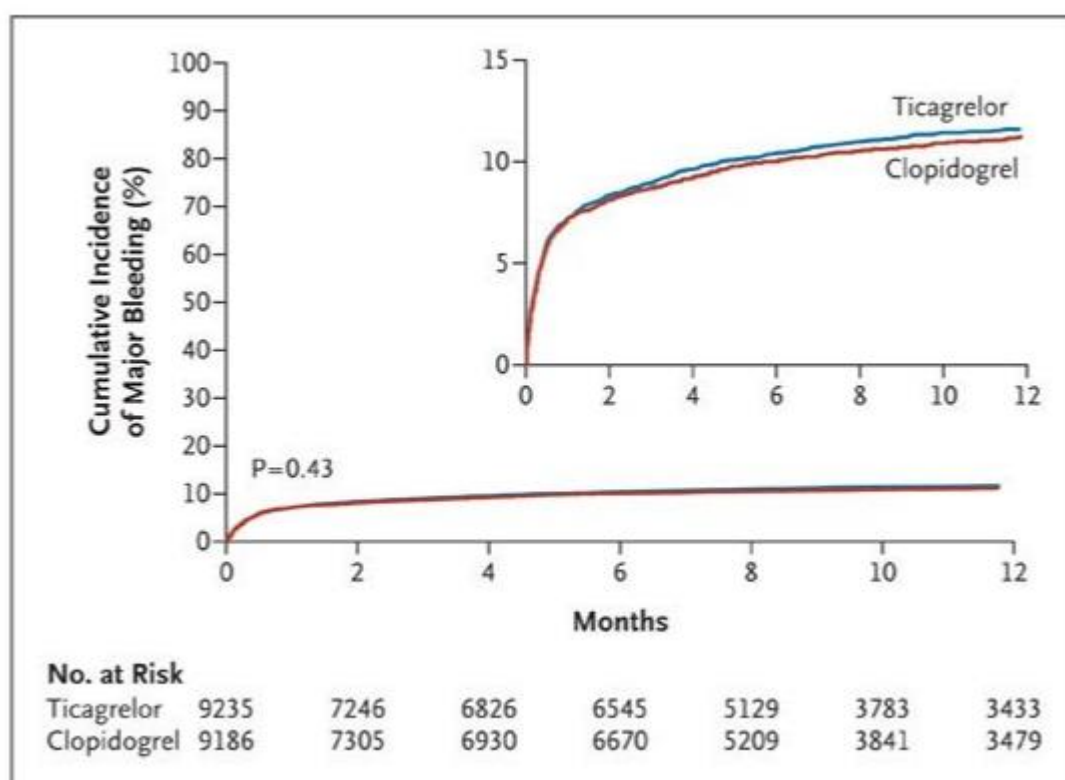
Η τικαγρελόρη, η οποία χρησιμοποιείται με την εμπορική ονομασία Brilinta, χρησιμοποιείται κυρίως ως φάρμακο για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής προσβολής και άλλων περιστατικών σε άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από προβλήματα με τη ροή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η τικαγρελόρη λειτουργεί ως αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων αναστέλλοντας τον υποδοχέα P2Y₁₂. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της τικαγρελόρης συνίστανται σε δύσπνοια ή αναπνευστικές δυσκολίες, αιμορραγία και αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στην κυκλοφορία του αίματος. Το φάρμακο έλαβε έγκριση για ιατρική χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Δεκέμβριο του 2010 και στις Ηνωμένες Πολιτείες τον Ιούλιο του 2011. Από το 2020, κατατάσσεται ως το 247ο πιο συνταγογραφούμενο φάρμακο στις Ηνωμένες Πολιτείες, με πάνω από 1 εκατομμύριο συνταγές. Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από άτομα που έχουν ενεργή αιμορραγία, υψηλότερο κίνδυνο βραδυκαρδίας, λαμβάνουν ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 3A (CYP3A4) ή έχουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επειδή θα μπορούσε να αυξήσει την έκθεσή τους στην τικαγρελόρη (Jacobson, 2010).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της τικαγρελόρης περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, καθώς και δύσπνοια ή δύσπνοια. Η δύσπνοια είναι τυπικά προσωρινή και ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα, με υψηλότερο κίνδυνο εντός του πρώτου μήνα. Είναι ασυνήθιστο για άτομα να σταματήσουν την αγωγή με τικαγρελόρη λόγω παρενεργειών. Τα άτομα που παρουσιάζουν ανεκτή δύσπνοια ως παρενέργεια της τικαγρελόρης θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίσουν να λαμβάνουν το φάρμακο, καθώς δεν επηρεάζει τα καρδιαγγειακά οφέλη του φαρμάκου ή τον κίνδυνο αιμορραγίας στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Storey, 2011).

Τα άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μπορεί να εμφανίσουν παύσεις στη λειτουργία των κοιλιών που διαρκούν τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας. Ωστόσο, αυτές οι παύσεις είναι συχνά ασυμπτωματικές και προσωρινές και συνήθως δεν οδηγούν σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με βραδυκαρδία. Είναι σημαντικό να δίνετε προσοχή όταν χορηγείτε τικαγρελόρη σε άτομα με προχωρημένη νόσο του φλεβόκομβου. Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις,

συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος και του κνησμού, έχουν αναφερθεί σε λιγότερο από το 1% των ατόμων που λαμβάνουν τικαγρελόρη (Storey, 2011).

Η μελέτη PLATO συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αυτή η μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με διπλή τυφλοποίηση, στην οποία συμμετείχαν 18.624 ασθενείς. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η τικαγρελόρη ξεπέρασε την κλοπιδογρέλη στη μείωση της εμφάνισης θανάτων από αγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρά το γεγονός ότι η δύσπνοια ήταν πιο συχνή στην ομάδα της τικαγρελόρης, μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών διέκοψε τη λήψη του φαρμάκου της μελέτης λόγω αυτής της παρενέργειας. Επιπλέον, η τικαγρελόρη δεν οδήγησε σε σημαντική αύξηση της εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (Εικόνα 10) (Wallentin, 2009).



ΕΙΚΟΝΑ 9. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΙΩΣΗ ΡΙΣΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΤΙΚΑΓΡΚΕΛΟΡΗ ΣΕ ΣΥΓΡΙΣΗ ΜΕ ΑΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΚΛΠΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ (Πηγή: Wallentin, 2009).

3.3.5 ΚΑΓΚΡΕΛΟΡΗ

Η καγκρελόρη, η οποία είναι γνωστή με την εμπορική ονομασία Kengreal, έχει εγκριθεί από τον FDA ως ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο. Λειτουργεί αναστέλλοντας αποτελεσματικά την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη διφωσφορική αδενοσίνη. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη, είναι ένα δραστικό φάρμακο και δεν χρειάζεται να μετατραπεί σε κάποια άλλη μορφή μέσω του ανθρώπινου μεταβολισμού προκειμένου να είναι αποτελεσματικό. Παρά την εγκατάλειψη των δύο κλινικών δοκιμών CHAMPION το 2009 λόγω μη ικανοποιητικών ενδιάμεσων δεδομένων, η μελέτη BRIDGE για βραχυπρόθεσμη χρήση πριν από την επέμβαση ολοκληρώθηκε. Το 2013, η δοκιμή CHAMPION PHOENIX, η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 11.000 ασθενείς και τυχαιοποίηση, έδειξε την αποτελεσματικότητα της καγκρελόρης σε άτομα στα οποία είχαν τοποθετηθεί καρδιακά στεντ. Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης στεντ, η χρήση καγκρελόρης μείωσε σημαντικά την εμφάνιση θρόμβωσης στεντ και εμφράγματος του μυοκαρδίου (Sible, 2017).

Με βάση τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης III, ο συνδυασμός καγκρελόρης και κλοπιδογρέλης είναι ασφαλής και πιο αποτελεσματικός από την τυπική θεραπεία με κλοπιδογρέλη στη μείωση των σχετιζόμενων με την καρδιά ισχαιμικών επεισοδίων χωρίς να προκαλείται σημαντική αιμορραγία στη θεραπεία των στεφανιαίων αρτηριών που έχουν μικρή διάμετρο. Αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου (Sible, 2017).

Οι επιδράσεις της καγκρελόρης είναι άμεσες και μπορούν να αναστραφούν γρήγορα, γεγονός που το καθιστά πιο προτιμώμενο φάρμακο για την εκλεκτική θεραπεία στεφανιαίων αρτηριών που έχουν υποστεί στένωση, οξέων στεφανιαίων συνδρόμων υψηλού κινδύνου που αντιμετωπίζονται με άμεση στεφανιαία στεντ και για χειρουργική επέμβαση γεφύρωσης ασθενών που χρειάζονται αναστολή P2Y12. Ωστόσο, η έλλειψη μελετών που να αξιολογούν τη χορήγηση του καγκρελόρης σε συνδυασμό είτε με πρασουγρέλη είτε με τικαγρελόρη περιορίζει τα στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου (Zhang, 2010).

Τα χαρακτηριστικά της φαρμακοκινητική της καγκρελόρης, επιτρέπει στο φαρμακευτικό αυτό παράγοντα να φτάσει γρήγορα σε συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης, με ρυθμό κάθαρσης 50 L/h και χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 2,6 έως 3,3 λεπτά. Όταν διακοπεί η χορήγησή του, αποβάλλεται ταχέως και μέσα σε 1 ώρα αποκαθίσταται η φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων (Angiolilo, 2008). Παρόλο που υπάρχουν λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της λήψης σχετικής θεραπείας, η καγκρελόρη εξακολουθεί να ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας πιθανών αυτοάνοσων αντιδράσεων που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια. Η δύσπνοια μετά τη θεραπεία με καγκρελόρη μπορεί να οφείλεται σε επαναλαμβανόμενους κύκλους δέσμευσης και αποσύνδεσης, σε εξασθενημένη ανακύκλωση αιμοπεταλίων ή σε δέσμευση ή απόπτωση υπερφορτωμένων καταστροφικών αιμοπεταλίων στους πνεύμονες. Οι κίνδυνοι δύσπνοιας μετά τη θεραπεία με καγκρελόρη υποδεικνύουν έναν κοινό μηχανισμό που συνδέει την οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση, τη δύσπνοια και την αναστρέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων (Serebruany, 2013).

3.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ IIb/IIIa

Η εφαρμογή αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) συνίσταται κυρίως για ασθενείς που πάσχουν από ασταθή στηθάγχη και για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση εντός 24 ωρών. Αναστέλλοντας τους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στην πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων και σταματώντας τη σύνδεση του ινωδογόνου, οι αναστολείς GP IIb/IIIa εμποδίζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η τιροφιμπάνη και η επιτιφιματίδη είναι οι διαθέσιμοι αναστολείς GP IIb/IIIa που συνήθως λαμβάνονται σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Ωστόσο, η χρήση αναστολέων GP IIb/IIIa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, και ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (Patrono, 2004).

Πριν από τη χορήγηση αυτών των αναστολέων, είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος για τυχόν απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις, να διεξάγονται εργαστηριακές εξετάσεις μετά τη χορήγηση ώστε να γίνεται παρακολούθηση του ασθενή για ενδείξεις και συμπτώματα αιμορραγίας. Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιβάρυνσης θρόμβου, μπορεί να χρειαστεί να συνεχιστεί η λήψη αναστολέων GP IIb/IIIa μετά τη διαδικασία. Επίσης, το tirofiban, έχει χρόνο ημιζωής 2 ώρες και διάρκεια δράσης 4 ώρες και αποβάλλεται μέσω του ουροποιητικού συστήματος (Patrono, 2004).

3.4.1 ABCIXIMAB

Το abciximab, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για προφύλαξη και συμπληρωματική θεραπεία στη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI - Percutaneous Coronary Intervention), είναι το θραύσμα αντισώματος Fab του χιμαιρικού μονοκλωνικού αντισώματος ανθρώπου-ποντικού 7E3. Λειτουργεί με αναστρέψιμη σύνδεση με τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων IIb/IIIa, αναστέλλοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτή η δράση δημιουργεί εστερικό εμπόδιο, αποτρέποντας τη δέσμευση του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand και άλλων μορίων που προάγουν το σχηματισμό θρόμβων. Επιπλέον, το abciximab είναι γνωστό ότι αναστέλλει τον υποδοχέα ιντεγκρίνης Mac-1 στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, δημιουργώντας ένα παρόμοιο περιβάλλον με τη θρομβασθένεια Glanzmann (Bedjaoui, 2019).

Το abciximab χορηγείται συνήθως ως ενδοφλέβιο διάλυμα με συγκέντρωση 2 mg/ml. Στην περίπτωση της PCI, χορηγείται ενδοφλέβια δόση 0,25 mg/kg 10 έως 60 λεπτά πριν από την έναρξη της διαδικασίας, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 0,125 mcg/kg/min για διάρκεια 12 ωρών, με μέγιστο ρυθμό 10 mcg. ανά λεπτό. Θετικό είναι επίσης το γεγονός ότι η δοσολογία δεν χρειάζεται προσαρμογή για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το abciximab ασκεί τη δράση του μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, κάτι το οποίο φαίνεται και από το χρόνο ημιζωής των περίπου 30 λεπτών, επιτρέποντας τη χρησιμοποίησή του ως προσωρινού αναστολέα της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η συγκέντρωση του abciximab στην κυκλοφορία του αίματος μειώνεται γρήγορα, με αρχικό χρόνο ημιζωής μικρότερο από 10 λεπτά και επακόλουθο χρόνο ημιζωής φάσης περίπου 30 λεπτά. Η επίδραση στα αιμοπετάλια παραμένει για 48 ώρες μετά τη χορήγηση και μπορεί ενδεχομένως να συνεχιστεί για έως και 15 ημέρες (Morale-Ponce, 2019).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα στη θεραπεία με abciximab είναι πόνος στο στήθος, υπόταση, πόνος στο σημείο της ένεσης, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, μικρή αιμορραγία, οξεία αιματοουρία και οσφυαλγία. Σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν θρομβοπενία, αναφυλαξία, μείζονα αιμορραγία (στον εγκέφαλο ή τους πνεύμονες) και μη αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η χορήγηση abciximab δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία CABG. Το abciximab χρησιμοποιείται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με καρδιογενές σοκ, ανεύρυσμα στεφανιαίων αγγείων όπως στη νόσο Kawasaki και οξεία αρτηριακή θρόμβωση, παρόλο που δεν έχει εγκριθεί από τον FDA για αυτούς τους σκοπούς (Delgado, 2019).

3.4.2 TIROFIBAN

Το Tirofiban είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων αίματος και καρδιακών ανακοπών σε άτομα με έντονο πόνο στο στήθος ή άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς και σε άτομα που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για τη διάνοιξη φραγμένων αρτηριών. Το Tirofiban είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας της αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης μεταξύ του ινωδογόνου και του υποδοχέα της ιντεγκρίνης των αιμοπεταλίων GP IIb/IIIa. Ενδείκνυται για τη μείωση του ποσοστού θρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς αυξημένο ST (Zi, 2023). Το tirofiban δρα αναστέλλοντας τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων IIb/IIIa, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη δέσμευση του ινωδογόνου και άλλων μορίων που μεσολαβούν στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας αυτόν τον υποδοχέα, το tirofiban αποτρέπει το σχηματισμό θρόμβων αίματος που μπορούν να εμποδίσουν τη ροή του αίματος προς την καρδιά ή άλλα όργανα. Ωστόσο, η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια του tirofiban είναι η αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή σε ορισμένες περιπτώσεις. Άλλες πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αργό καρδιακό ρυθμό, ναυτία, πονοκέφαλο, πυρετό και πόνο στην πλάτη (Yang, 2019).

Το tirofiban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν ενεργή εσωτερική αιμορραγία, ιστορικό αιμορραγίας ή διαταραχής της πήξης του αίματος, εάν είχαν ποτέ χαμηλά αιμοπετάλια μετά τη θεραπεία με tirofiban ή εάν είχαν οποιοδήποτε είδος χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμό, ή επείγουσα ιατρική ανάγκη εντός των τελευταίων 30 ημερών. Ο εν λόγω φαρμακολογικός παράγοντας θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο, καθώς μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις ή πιο συχνή παρακολούθηση. Το tirofiban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο ή το βρέφος (Gong, 2020).

Σε σχέση με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις, μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος, όπως η ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), η βαρφαρίνη, η ηπαρίνη και άλλα αντιαιμοπεταλιακά. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνται με tirofiban. Επομένως,

οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν πιθανή φαρμακευτική αγωγή των ασθενών πριν τη συνταγογράφηση του tirofiban (Gong, 2020).

Συνεπώς, το tirofiban είναι ένα αποτελεσματικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που μπορεί να αποτρέψει θρόμβους αίματος και καρδιακές προσβολές σε ορισμένους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Οι ασθενείς θα πρέπει πάντα να ενημερώνουν το γιατρό τους για το ιατρικό τους ιστορικό και τα τρέχοντα φάρμακα πριν ξεκινήσουν οποιαδήποτε νέα θεραπεία.

3.4.3 EPTIFIBATIDE

Η επτιφιμπατίδη, η οποία προέρχεται από μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο δηλητήριο ενός είδους κροταλία, είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στα αιμοπετάλια. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει εγκρίνει τη χρήση της επτιφιμπατίδης για τη διαχείριση της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς αυξημένο ST (NSTEMI), καθώς και για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI όπως η ενδοστεφανιαία τοποθέτηση στεντ (Gibson, 2006).

Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα η επτιφιμπατίδη είναι μέσω της παρεμπόδισης της την ενεργοποίηση των υποδοχέων Gr IIb/IIIa, η οποία τελικά αποτρέπει το σχηματισμό ή την εξέλιξη θρόμβων αίματος. Η επτιφιμπατίδη έχει ισχυρό και ειδικό δεσμό με τον υποδοχέα Gr IIb/IIIa λόγω της δομικής της ομοιότητας με την αλληλουχία KGD (Lys-Gly-Asp). Με τη σύνδεση με τις θέσεις δέσμησης KGD στον υποδοχέα Gr IIb/IIIa, η επτιφιμπατίδη ανταγωνίζεται τη δέσμηση του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand (vWF) και της προθρομβίνης. Προκειμένου να ανασταλεί αποτελεσματικά πάνω από το 80% των θέσεων δέσμησης KGD, είναι απαραίτητα τα υψηλότερα επίπεδα επτιφιμπατίδης στην κυκλοφορία του αίματος (Gibson, 2006).

Η επτιφιμπατίδη έχει την ικανότητα να βελτιώνει τη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου με αυξημένο ST (STEMI) πριν από τη διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI). Μπορεί επίσης να αυξήσει την πιθανότητα και την ταχύτητα επαναιμάτωσης όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις παράλληλα με ενεργοποιητές ηπαρίνης, ασπιρίνης και ιστικού πλασμινογόνου για ασθενείς με STEMI. Επιπλέον, η

επιφιμπατίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με το TPA σε οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια για την πρόληψη της εμφάνισης υποξείας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (Adeoye, 2015).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επιφιμπατίδης ακολουθούν ένα γραμμικό πρότυπο, που σημαίνει ότι είναι ευθέως ανάλογες με την ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται σε δόσεις βλωμού που κυμαίνονται από 90 έως 250 mcg/kg και ο ρυθμός έγχυσης κυμαίνεται από 0,5 έως 3 mcg/kg/min. Τα αποτελέσματα του φαρμάκου ξεκινούν γρήγορα, με καθυστέρηση 15 λεπτών μετά τη χορήγηση βλωμού με αποτέλεσμα 84% αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Το φάρμακο αποβάλλεται από το πλάσμα εντός 2,5 ωρών και περίπου το 25% του συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε υγιή άτομα, περίπου το 50% του φαρμάκου αποβάλλεται από το σώμα μέσω των νεφρών, καθώς απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή επιφιμπατίδης, απαμινωμένης επιφιμπατίδης και άλλων πιο πολικών μεταβολιτών του φαρμάκου (Leclerc, 2002).

Η επιφιμπατίδη έχει συνδεθεί με αρκετές παρενέργειες όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η πιο αξιοσημείωτη από αυτές είναι η αιμορραγία, η οποία παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής PURSUIT. Ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες και εμφανίστηκαν στα σημεία πρόσβασης της μηριαίας αρτηρίας, η ομάδα της επιφιμπατίδης χρειάστηκε περισσότερες μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων από την ομάδα εικονικού φαρμάκου για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Μία ακόμη σημαντική παρενέργεια που έχει παρατηρηθεί σε πολλά περιστατικά είναι η θρομβοπενία, μια παρενέργεια της επιφιμπατίδης. Αν και δεν είναι συχνή παρενέργεια, μπορεί να είναι σοβαρή για τον κίνδυνο της ζωής των ασθενών. Εκτός από την αιμορραγία και τη θρομβοπενία, η χρήση επιφιμπατίδης έχει συσχετιστεί με άλλες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή, κολπική μαρμαρυγή), αντιδράσεις υπερευαισθησίας, γαστρεντερική, ουρογεννητική ή πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία που εμφανίζονται σε άλλους αντιπροσώπους αυτής της κατηγορίας φαρμάκων (Sane, 2000).

3.5 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1

Το Vorapaxar, ένας ο βασικός ανταγωνιστής PAR-1 που χρησιμοποιείται στη σύγχρονη κλινική πρακτική, και ο μηχανισμός λειτουργίας του παρεμποδίζει ειδικά τους υποδοχείς θρομβίνης υψηλής συγγένειας στα κύτταρα. Μετά τη διεξαγωγή δύο εκτεταμένων κλινικών δοκιμών φάσης III σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο και ACS, το vorapaxar έχει εγκριθεί για πρόσθετη χρήση στην τυπική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό MI ή συμπτωματική PAD για την πρόληψη μελλοντικών ισχαιμικών επεισοδίων. Το Vorapaxar έχει 100% βιοδιαθεσιμότητα, υφίσταται επεξεργασία στο ήπαρ και αποβάλλεται από τα νεφρά (<5%). Έχει χρόνο ημιζωής 8 ημερών. Οι κλινικές αυτές μελέτες, τονίζουν τη σημασία που έχει οι επαγγελματίες υγείας να κατανοήσουν τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη από τη χρήση του vorapaxar σε ασθενείς με τις παθήσεις στις οποίες ενδείκνυται η χορήγησή του (Wang, 2015).

Η αιμορραγία είναι η σημαντικότερη παρενέργεια αυτού του συγκεκριμένου φαρμάκου. Ένα ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή οποιασδήποτε ενεργής παθολογικής αιμορραγίας παραμένει η σημαντικότερη αντένδειξη για τη θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο λόγω των αυξημένων κινδύνων ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Επιπλέον, το vorapaxar είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 επομένως ταυτόχρονη χρήση του σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο vorapaxar, ενώ η χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπίνη) μπορεί να μειώσει την έκθεση. Τέτοιες αλλαγές ενδέχεται να αλλάξουν την αποτελεσματικότητα και τους κινδύνους αιμορραγίας που μπορεί να προκαλέσει το φάρμακο (Kosoglu, 2013). Επιπλέον, διπλωπία ή διπλή όραση αναφέρθηκε πρόσφατα σαν παρενέργεια σε ένα μικρό ποσοστό από ασθενείς που λάμβαναν vorapaxar. Ο κίνδυνος είναι μικρός και η αρνητική επίδραση φαίνεται να είναι αναστρέψιμη (Serebruany, 2016).

3.6 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

Οι φωσφοδιεστεράσες (PDEs) είναι ένζυμα που παίζουν ρόλο στη μετάδοση εξωτερικών σημάτων μέσα στα κύτταρα διασπώντας την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) και την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP). Σε ορισμένες χώρες, η διπυριδαμόλη και η σιλοσταζόλη συνταγογραφούνται ως αναστολείς της PDE για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού και της περιφερικής αρτηριακής νόσου, αντίστοιχα. Μελέτες

έχουν δείξει ότι η σιλοσταζόλη, όταν χρησιμοποιείται εκτός από ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Ενώ οι αναστολείς PDE έχουν πιθανά οφέλη σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών και των πιθανών δυσμενών επιπτώσεων (Pada, 2020).

Η διπυριδαμόλη εισήχθη αρχικά στην κλινική πρακτική το 1960 ως θεραπεία για τη στεφανιαία αγγειοδιαστολή. Ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει την αναστολή της πρόσληψης φωσφοδιεστεράσης και αδενοσίνης από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, οδηγώντας σε μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Μεταβολίζεται από το ήπαρ, έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και χρόνο ημίσειας ζωής 10 ώρες. Σήμερα, η κλινική του χρήση έχει επεκταθεί πέρα από την αρχική του ένδειξη και πλέον χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα. Τα αντιαιμοπεταλιακά αποτελέσματα της διπυριδαμόλης είναι χρήσιμα για την πρόληψη υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου και τη διαχείριση της περιφερικής αρτηριακής νόσου, ενώ οι αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες βοηθούν στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Έχει επίσης μελετηθεί για τον πιθανό ρόλο του στη θεραπεία του καρκίνου, καθώς μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του όγκου και την αγγειογένεση, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του. Η διπυριδαμόλη παραμένει μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για διάφορες καταστάσεις και η συνεχής χρήση και η διερεύνηση μπορεί να οδηγήσουν σε νέες ενδείξεις και στρατηγικές θεραπείας (Allaham, 2021).

Η σιλοσταζόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση (PDE) τύπου III με επιλεκτικό τρόπο. Αρχικά, εγκρίθηκε για τη θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας. Ωστόσο, παρά τις αντιαιμοπεταλιακές του ιδιότητες, θα πρέπει να χορηγείται παράλληλα με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη σε τέτοιους ασθενείς. Σύμφωνα με το American College of Chest Physicians, εάν η άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος δεν καταφέρουν να ανακουφίσουν την ανθεκτική χωλότητα, θα πρέπει να προστεθεί σιλοσταζόλη στη θεραπεία με ασπιρίνη ή να προστεθεί κλοπιδογρέλη. Η σιλοσταζόλη έχει χρόνο ημιζωής 11-13 ώρες και μεταβολίζεται στο ήπαρ ενώ συνδέεται με τις πρωτεΐνες κατά 95-98%. Τα νεφρά το εκκρίνουν. Για την αποτελεσματική θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν διαλείπουσα χωλότητα, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να κατανοούν τις ενδείξεις και τη φαρμακοκινητική της σιλοσταζόλης (Kherallah, 2021).

3.7 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ

Η θρομβοξάνη A2 (TXA2) είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την πρόκληση θρόμβων αίματος. Οι αναστολείς της συνθάσης της θρομβοξάνης μειώνουν την TXA2 και αυξάνουν δύο άλλα μόρια, τα PGI2 και PGD2, τα οποία εμποδίζουν την πήξη. Ωστόσο τα φάρμακα αυτά έχουν ένα σημαντικό μειονέκτημα: μπορούν να προκαλέσουν συσσώρευση PGH2, η οποία μπορεί να εμποδίσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην πρόληψη των θρόμβων αίματος αλληλεπιδρώντας με τον ίδιο υποδοχέα με τον TXA2. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, δημιουργήθηκε μια νέα κατηγορία φαρμάκων με τη συγχώνευση των χαρακτηριστικών των αναστολέων της συνθάσης της θρομβοξάνης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων θρομβοξάνης. Αυτά τα φάρμακα είναι ικανά να παρεμποδίζουν τη λειτουργία τόσο του TXA2 όσο και του PGH2 στα αιμοπετάλια και στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την αποτελεσματικότερη πρόληψη των θρόμβων αίματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα φάρμακα μπορεί να είναι πιο ισχυρά από τους συμβατικούς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες στην πρόληψη θρόμβων αίματος (Narayanan2017).

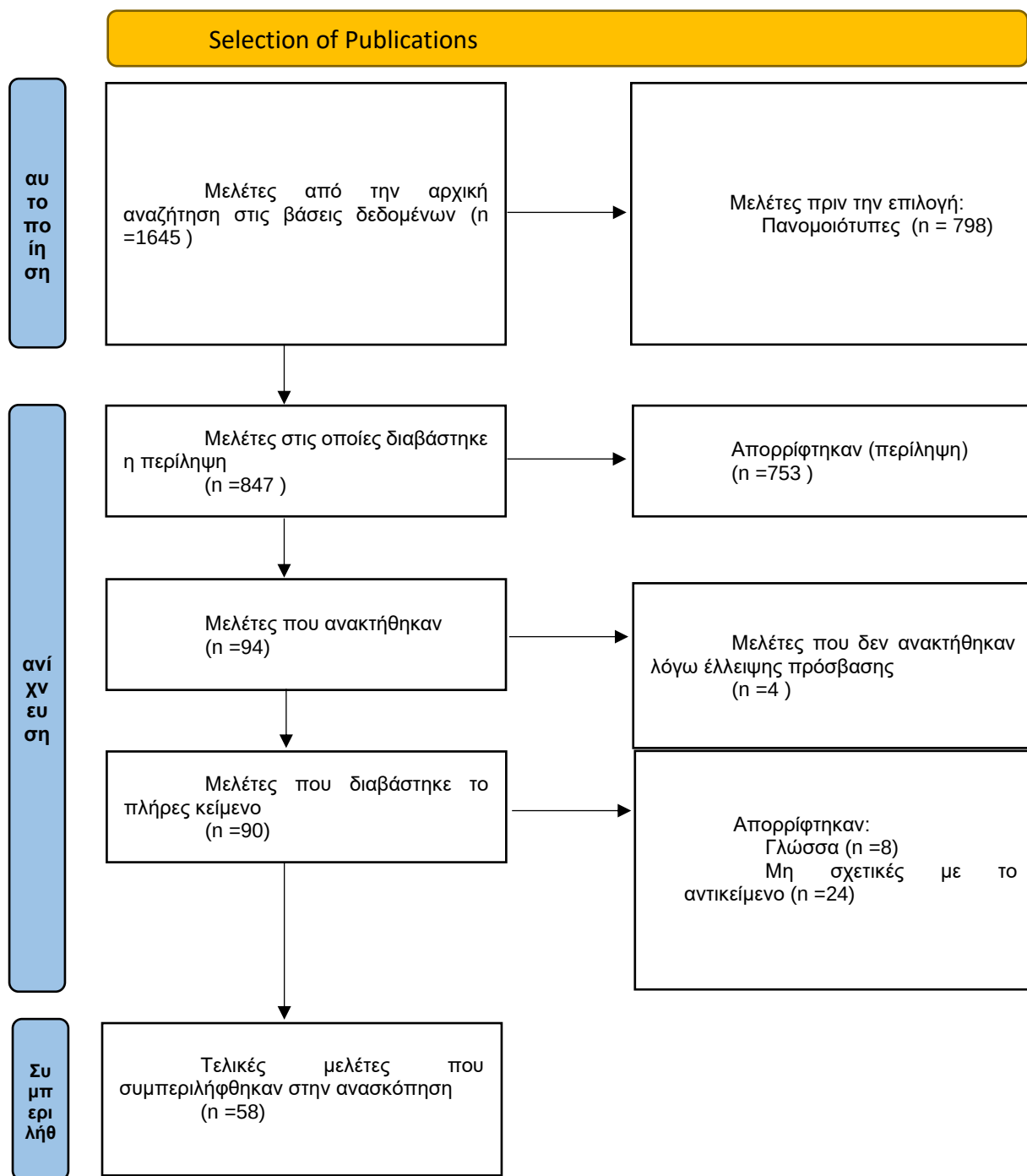
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν από την αξιολόγηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας σε σχέση με το θέμα της διατριβής είναι τα εξής:

- Ποιες εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την παρακολούθηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας και πόσο αποτελεσματικές είναι στην πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων;
- Πώς επηρεάζουν διαφορετικοί αντιθρομβωτικοί παράγοντες τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και ποιες εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση αυτής της επίδρασης;
- Ποιος είναι ο ρόλος του γενετικού ελέγχου στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην αντιθρομβωτική θεραπεία και πώς μπορούν αυτές οι πληροφορίες να χρησιμοποιηθούν για να καθοδηγήσουν τις αποφάσεις θεραπείας;

- Πώς επηρεάζουν τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) τις παραμέτρους πήξης και ποιες εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της δραστηριότητάς τους;
- Ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή και πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι εργαστηριακές εξετάσεις για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων;

Για τη διερεύνηση των παραπάνω ερωτημάτων πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την συλλογή και την παρουσίαση των πιο πρόσφατων δεδομένων. Η μεθοδολογία αυτή περιλαμβάνει αρχικά τον εντοπισμό σχετικών μελετών, στη συνέχεια τη θέπιση κριτηρίων επιλογής τους και τελικά τη σύνθεση της ανασκόπησης. Τα κριτήρια μπορεί να βοηθήσουν στην αποφυγή της μεροληψίας ενώ η διαδικασία μπορεί απιτρέψει την αξιολόγηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη διατριβή. Στο σχήμα 1 απεικονίζεται το διάγραμμα ροής το οποίο περιγράφει συνοπτικά τη διαδικασία επιλογής των μελετών των οποίων τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση της συστηματικής ανασκόπησης.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Ο αλγόριθμος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο εξής: ("antithrombotic therapy"[MeSH Terms] OR "antithrombotic therapy"[Title/Abstract] OR "anticoagulant therapy"[MeSH Terms] OR "anticoagulant therapy"[Title/Abstract]) AND ("laboratory techniques and procedures"[MeSH Terms] OR "laboratory tests"[Title/Abstract] OR "coagulation parameters"[MeSH Terms] OR "platelet function"[MeSH Terms]) στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Cohrane, SCOPUS και Google Scholar.

Τα κριτήρια επιλογής των μελετών περιλάμβαναν:

- Γλώσσα δημοσίευσης: Αγγλικά
- Ημερομηνία δημοσίευσης: 2013-2023
- Τύπος μελέτης: Κλινικές δοκιμές, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυσεις ή μελέτες παρατήρησης
- Μέγεθος δείγματος: αρκετό για να παρέχει στατιστική σημαντικότητα
- Πληθυσμός μελέτης: Ασθενείς με καταστάσεις που σχετίζονται με αντιθρομβωτική θεραπεία, όπως κολπική μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή
- Παρέμβαση: Αντιθρομβωτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων
- Μέτρα έκβασης: Εργαστηριακές δοκιμές ή παράμετροι πήξης, όπως χρόνος προθρομβίνης, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης ή δοκιμασίες λειτουργίας αιμοπεταλίων

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο τόσο στη φυσιολογική πήξη του αίματος όσο και στην ανώμαλη αιμορραγία και πήξη. Εκτελούν διάφορες λειτουργίες όπως επισκευή αγγείων, υπεράσπιση του ξενιστή και προώθηση της ανάπτυξης του όγκου. Τα αιμοπετάλια συνεργάζονται με άλλα κύτταρα για να συμβάλουν στη φλεγμονή, σε σχετικές ασθένειες και στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Παρά τους πολλαπλούς ρόλους τους, ο έλεγχος για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων επικεντρώνεται κυρίως σε αλλαγές που σχετίζονται με την πήξη του αίματος (Kramer, 2020).

Η πρωτογενής αιμόσταση αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και του αγγειακού τοιχώματος. Όταν το τοίχωμα του αγγείου είναι κατεστραμμένο, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και περνούν από μια σειρά βημάτων, συμπεριλαμβανομένης της πρόσφυσης, της εξάπλωσης, της αλλαγής σχήματος, της συσσώρευσης και της ανασυρσης του θρόμβου, για να σχηματιστεί ένα αιμοστατικό βύσμα που αποτρέπει την απώλεια αίματος. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί ή η λειτουργία τους είναι ελαττωματική, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Από την άλλη πλευρά, η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή της δραστικότητάς τους μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλο σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικές ασθένειες όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτές οι ασθένειες είναι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο, καθώς τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσκολλώνται και συσσωματώνονται εντός των αθηροσκληρωτικών βλαβών και σχηματίζουν αποφρακτικούς αρτηριακούς θρόμβους (Czajka, 2021).

Υπάρχουν πολυάριθμες διαθέσιμες δοκιμές για την ανίχνευση των λειτουργιών των αιμοπεταλίων και είναι ζωτικής σημασίας η γρήγορη διάγνωση κληρονομικών ή επίκτητων δυσλειτουργιών των αιμοπεταλίων για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας. Η παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας γίνεται όλο και πιο σημαντική για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο θρόμβωσης ή αιμορραγίας. Η διαχείριση της περιεγχειρητικής αιμόστασης και της τράπεζας αιμοπεταλίων είναι επίσης ζωτικής σημασίας. Η ιστορία του Έλεγχου Αιμοπεταλιακής Λειτουργίας (PFT) ξεκίνησε με την ανάπτυξη της διαδικασίας Duke για την αξιολόγηση του Χρόνου Αιμορραγίας (BT). Αυτή ήταν η πρώτη εξέταση για την αξιολόγηση της ικανότητας των αιμοπεταλίων να σχηματίζουν θρόμβο και χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια ως η κύρια εξέταση για συγγενείς και επίκτητες διαταραχές των αιμοπεταλίων. Στη δεκαετία του 1960, η συσσωματομετρία μετάδοσης φωτός (LTA) αναπτύχθηκε ως μια επαναστατική μέθοδος για τη διάγνωση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Αυτή η δοκιμή μετρά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε απόκριση σε εξωτερικούς αγωνιστές όπως ADP, αραχιδονικό οξύ, κολαγόνο και επινεφρίνη (Czajka, 2021).

Οι PFT έχουν γίνει όλο και πιο σημαντικές τα τελευταία χρόνια, για την παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε καρδιαγγειακούς ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αρτηριακής νόσου. Ωστόσο, η αύξηση των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, οι οποίοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια τραύματος και χειρουργικών επεμβάσεων, έχει επίσης καταστήσει το PFT χρήσιμο

σε προεγχειρητικά/περιεγχειρητικά περιβάλλοντα για την πρόβλεψη της αιμορραγίας και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των προαιμοστατικών θεραπειών. Η ανάπτυξη απλούστερων οργάνων για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στο σημείο θεραπείας ή δίπλα στο κρεβάτι έχει καταστήσει δυνατή τη χρήση της PFT όχι μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια, αλλά και σε γενικά εργαστήρια τα οποία βρίσκονται σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα (Whitting, 2014).

5.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ

Το TXB2 είναι ένα μόριο που παράγεται σε σταθερή ποσότητα όταν η θρομβοξάνη A (TXA2) μεταβολίζεται και απεκκρίνεται από τα νεφρά με τη μορφή 11-δεϋδρο TXB2 (d-TXB2). Τα επίπεδα της TXB2 στον ορό και τα ούρα μπορούν να μετρηθούν χρησιμοποιώντας ενζυμικά συνδεδεμένες ανοσοπροσροφητικές δοκιμασίες μέσω της τεχνικής ELISA (enzyme-linked immunoassay). Για να διασφαλιστούν ακριβή αποτελέσματα, το αίμα θα πρέπει να διατηρείται στους 37°C για μία ώρα πριν από την πήξη και οποιαδήποτε καθυστέρηση ή αποτυχία στη σωστή επώαση του δείγματος μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Η φλεβοκέντηση και η φυγοκέντρωση θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται με προσοχή καθώς η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια αυτών των διαδικασιών μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του TXB2. Μόνο μια μικρή ποσότητα αίματος (<5ml) απαιτείται για την εξέταση, ενώ ως αντιπηκτικό χρησιμοποιείται ένα κιτρικό άλας. Φαίνεται επομένως ότι ο σωστός χειρισμός και η επεξεργασία των δειγμάτων είναι απαραίτητες για ακριβείς μετρήσεις TXB2 (Van Diemen, 2018).

Η αντίσταση στην ασπιρίνη ορίζεται ως η αδυναμία της ασπιρίνης να σταματήσει την παραγωγή TX2 που εξαρτάται από την COX-1 στα αιμοπετάλια, παρά τις ενδείξεις πρόσληψης ασπιρίνης. Αυτό μπορεί να προσδιοριστεί με μέτρηση της επαγόμενης από αραχιδονικό οξύ ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ή των συγκεντρώσεων TXB2 στον ορό. Δηλαδή, η μέτρηση της TXB2 στον ορό είναι ο πιο ασφαλής και άμεσος τρόπος για να εκτιμηθεί πόσο επηρεάζει η ασπιρίνη την αναστολή των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες σχετικά με την αντίσταση στην ασπιρίνη χρησιμοποιούν προσδιορισμούς της λειτουργίας των αιμοπεταλίων που δεν είναι εξειδικευμένοι για την οδό COX-1 και ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια το εξαρτώμενο από το TX συστατικό της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η κλοπιδογρέλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της ασπιρίνης επηρεάζοντας τις οδούς AA-TXA2-COX (Pettersen, 2015). Οι ασθενείς που προηγουμένως θεωρούνταν ότι

δεν ανταποκρίθηκαν στην ασπιρίνη ήταν σε θέση να ανταποκριθούν μετά την προσθήκη θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Είναι πιθανό η παρατηρούμενη επίπτωση της διπλής αντίστασης στο φάρμακο να οφείλεται σε άλλους αναστρέψιμους παράγοντες όπως η αυξημένη αντιδραστικότητα ή ο κύκλος εργασιών των αιμοπεταλίων. Αυτά τα ευρήματα εγείρουν ερωτήματα σχετικά με το εάν είναι ασφαλής η απότομη διακοπή της θεραπείας με κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια ασπιρίνη και υποδηλώνουν τη σημασία της μέτρησης των αποκρίσεων της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πριν από τη διακοπή της κλοπιδογρέλης (Paven, 2020).

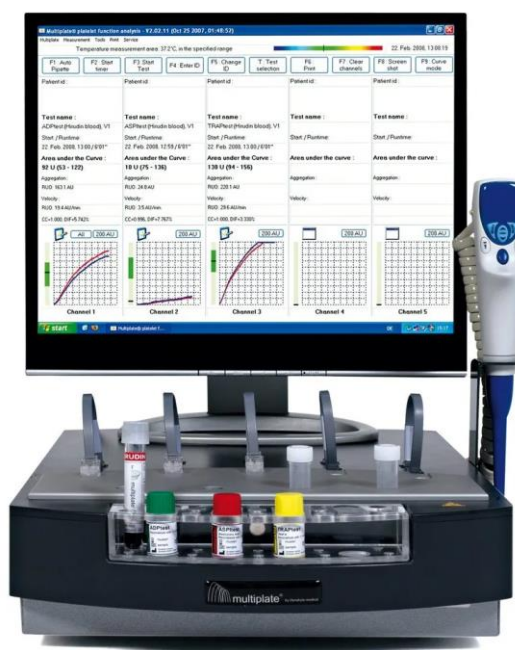
5.2 ΣΥΣΣΩΡΕΥΟΜΕΤΡΙΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ (LIGHT TRANSMISSION AGGREGOMETRY, LTA)

Τα τελευταία 50 χρόνια, οι έρευνες για τη διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων βασίστηκαν στη χρήση της *in vitro* συσσώρευσης οπτικής διαπερατότητας (LTA). Η LTA είναι μία εργαστηριακή δοκιμασία που μετρά την απόκριση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP- Platelet Rich Plasma) στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων που προκαλείται από διαφορετικούς ενεργοποιητές. Όταν το σύμπλεγμα υποδοχέα μεμβράνης - γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa ενεργοποιείται, δεσμεύει το ινωδογόνο και δημιουργεί συνδέσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό συσσωματωμάτων. Η ταχύτητα αυτής της απόκρισης επιτρέπει μια ποσοτική αξιολόγηση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και τα ελαττώματα στη συσσώρευση μπορεί να υποδηλώνουν μειωμένη απόκριση σε έναν ή πολλούς ενεργοποιητές (Alessi, 2020).

Η δοκιμή LTA έχει μεγάλο ποσοστό ευαισθησίας και απαιτεί την τήρηση αυστηρών τεχνικών συνθηκών κατά τα προαναλυτικά βήματα. Κατά τη συλλογή δειγμάτων αίματος, είναι σημαντικό να γίνεται χρήση κατάλληλης βελόνας και η αιμοληψία να γίνεται με ελάχιστη ή καθόλου φλεβόσταση σε σωλήνες είτε από πολυπροπυλένιο είτε από σιλικονούχο γυαλί. Το PRP θα πρέπει να προετοιμάζεται μέσω φυγοκέντρησης των δειγμάτων αίματος στα $200 \times g$ για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να παραμένει πάνω από $150 \times 10^9/L$. Η εξέταση θα πρέπει να ολοκληρωθεί το πολύ εντός 4 ωρών μετά την αιμοληψία και ακόμη νωρίτερα (εντός 2 ωρών) μετά την προετοιμασία του PRP. Είναι επίσης σημαντικό να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα τουλάχιστον μία φορά, χρησιμοποιώντας διαφορετικό δείγμα αίματος, ιδιαίτερα εάν τα ελαττώματα που παρατηρούνται είναι μέτρια προς σοβαρά (Alessi, 2020).

Τα προφίλ συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων διαφέρουν ανάλογα με τον ενεργοποιητή που χρησιμοποιείται και είναι απαραίτητο να επιλεγούν οι κατάλληλες συγκεντρώσεις ενεργοποιητών για να αποφευχθεί η υπερβολική διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων και επακόλουθες δυσκολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η υψηλότερη μεταβλητότητα συνδέεται με χαμηλή συγκέντρωση ADP. Επιπλέον, υπάρχουν διαφορές στις τεχνικές προδιαγραφές μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων συσσωματομέτρων και αντιδραστηρίων, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ εργαστηρίων. Ενώ οι εξωτερικοί έλεγχοι ποιότητας θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην τυποποίηση του LTA, η αποστολή δειγμάτων PRP αναφοράς δεν είναι προς το παρόν δυνατή λόγω τεχνικών περιορισμών (Gressele, 2015).

Επί του παρόντος καταβάλλονται προσπάθειες για την ενίσχυση του ποιοτικού ελέγχου του LTA για να δίνεται μεγαλύτερη εγκυρότητα στην ερμηνεία των φυσιολογικών ή μη φυσιολογικών ιχνών LTA και την τυποποίηση των ενεργοποιητών που χρησιμοποιούνται. Η ομάδα μελέτης THROMKID-Plus ξεκίνησε την πρώτη διεργαστηριακή δοκιμή LTA στη Γερμανία και την Αυστρία. Σε αυτή τη δοκιμή, σταθεροί ενεργοποιητές στάλθηκαν σε 14 εργαστήρια. Τα εργαστήρια που συμμετείχαν έλαβαν παρόμοιες μέγιστες τιμές συσσώρευσης αιμοπεταλίων για όλους τους ενεργοποιητές που δοκιμάστηκαν. Αυτό υποστηρίζει τη θεωρία του καθορισμού των δικών τους διαστημάτων αναφοράς, όπως προτείνεται από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), και δείχνει ότι οι χρήση κοινών ενεργοποιητών για διεργαστηριακές έρευνες του LTA είναι μια εφικτή μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί από αρκετά εργαστήρια (Athaus, 2019).



EIKONA 9. LIGHT TRANSMISSION AGGREGOMETRY ANALYZER

5.3 VERIFFYNOW ASSAY

To Verifynow Assay, το οποίο είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο τεστ που αξιολογεί τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, βοηθά τους επαγγελματίες υγείας στην παρακολούθηση ασθενών στους οποίους συνταγογραφούνται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Αυτή η δοκιμή λειτουργεί χρησιμοποιώντας την αρχή της συσσωματώσεως μετάδοσης φωτός (LTA), η οποία προσδιορίζει αλλαγές στην οπτική πυκνότητα καθώς τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται ως απόκριση σε συγκεκριμένους ενεργοποιητές. Χρησιμοποιούνται δοχεία μιας χρήσης που περιέχουν μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με ινωδογόνο και διεγέρτες αιμοπεταλίων. Υπάρχουν δύο κύριες παραλλαγές αυτής της ανάλυσης διαθέσιμες: η ανάλυση Verifynow P2Y12 και η δοκιμασία Verifynow Aspirin Assay (Jeong, 2012).

Η ανάλυση Verifynow P2Y12 χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του επιπέδου αποκλεισμού του υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων που προκαλείται από αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη. Σε αυτή τη δοκιμασία, το ADP χρησιμοποιείται ως ο αγωνιστής των αιμοπεταλίων και η προσταγλανδίνη E1 (PGE1) δρα ως αναστολέας του υποδοχέα P2Y1, κάνοντας την ανάλυση να στοχεύει ειδικά τον υποδοχέα P2Y12. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμασίας αναφέρονται σε μονάδες αντίδρασης P2Y12 (PRU) και σαν ποσοστό της αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Η Verifynow

Aspirin Assay, από την άλλη, μετρά την επίδραση της ασπιρίνης στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) των αιμοπεταλίων, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A2 (TxA2), έναν ισχυρό ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων. Σε αυτή τη δοκιμασία, το αραχιδονικό οξύ χρησιμοποιείται ως αγωνιστής των αιμοπεταλίων και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε Μονάδες Αντίδρασης Ασπιρίνης (ARU – Aspirin Reaction Units) (Malinin, 2006, Yamaguchi, 2013).

Η δοκιμασία Verifynow χρησιμοποιείται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις για την προσαρμογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με βάση την ανταπόκριση ενός ατόμου, βελτιώνοντας έτσι τα αποτελέσματα των ασθενών. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, η ανάλυση Verifynow P2Y12 μπορεί να εντοπίσει όσους κινδυνεύουν από θρόμβωση stent ή ισχαιμικά επεισόδια παρά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ανιχνεύοντας υψηλή υπολειμματική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή των κατάλληλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και δόσεων, καθώς και στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς τους με την πάροδο του χρόνου. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η ανάλυση Verifynow P2Y12 μπορεί να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς με βάση τον κίνδυνο αιμορραγίας ή ισχαιμίας, επιτρέποντας την προσαρμογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας αναλόγως. Επιπλέον, η ανάλυση μπορεί να αξιολογήσει την επίδραση γενετικών παραλλαγών, αλληλεπιδράσεων φαρμάκων ή συμμόρφωσης στην ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (Yamaguchi, 2013).

Η δοκιμασία Verifynow Aspirin Assay είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό του ακριβή προγραμματισμού της επέμβασης για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε προαιρετική χειρουργική επέμβαση για να σταματήσουν ή να ξεκινήσουν την αγωγή με ασπιρίνη προκειμένου να διαχειριστούν τον κίνδυνο αιμορραγίας και σχηματισμού θρόμβων αίματος. Επιπλέον, η ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ασθενών που μπορεί να μην ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με ασπιρίνη ή που μπορεί να μην τη λαμβάνουν όπως έχει συνταγογραφηθεί. Σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο, η δοκιμασία Verifynow Aspirin Assay μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ασπιρίνη και τον εντοπισμό εκείνων που μπορεί να ωφεληθούν από διαφορετικά ή πρόσθετα φάρμακα που εμποδίζουν τα αιμοπετάλια να κολλήσουν μεταξύ τους (Yamaguchi, 2013, Van Werkum, 2006).

Η διαδικασία VerifyNow και στις δύο μορφές της είναι εύκολη και αυτοματοποιημένη, επομένως δεν χρειάζεται ειδική προετοιμασία του δείγματος. Ωστόσο, σε σύγκριση με άλλες δοκιμές, το Verifynow Assay είναι αρκετά ακριβό και δεν είναι ευρέως διαθέσιμο σε όλα τα εργαστήρια ή σε όλους τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον, δεν μετρά άλλες πτυχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, όπως η ενεργοποίηση, η πρόσφυση ή η συσσώρευση υπό τάση, και μπορεί να επηρεαστεί από διακυμάνσεις στον αριθμό του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς που μπορεί να έχει, η δοκιμασία Verifynow προσφέρει πολλά οφέλη σε σύγκριση με άλλες δοκιμές λειτουργίας αιμοπεταλίων. Αυτά τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν την ευκολία της δοκιμασίας στο εργαστήριο, την τυποποίηση, την ικανότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων και την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα του στην πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων. Σε γενικές γραμμές, η ανάλυση Verifynow είναι μια πολύτιμη πηγή για τους επαγγελματίες υγείας για την ενίσχυση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα (Yamaguchi, 2013, Van Werkum, 2006).



ΕΙΚΟΝΑ 10. VERIFFYNOW ASSAY

5.4 ΕΜΠΕΔΗΣΗ ΣΥΓΚΟΛΗΣΗΣ (IMPEDANCE PLATELET AGGREGOMETRY)

Η δοκιμασία εμπέδησης συγκόλλησης είναι μία εργαστηριακή μέθοδος η οποία μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα αντιθρομβωτικά αποτελέσματα θεραπείας που στοχεύει

στη λειτουργία των αιμοπεταλίων σε πραγματικό χρόνο. Η συσσωματομετρία είναι μια τεχνική που μετρά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων αναλύοντας την αλλαγή στην ηλεκτρική σύνθετη αντίσταση μεταξύ δύο ηλεκτροδίων όταν εισάγεται ένας αγωνιστής. Σε αντίθεση με την οπτική συσσωματομετρία, η εμπέδηση συγκόλλησης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ολικό αίμα, γεγονός που εξαλείφει την ανάγκη για προετοιμασία εναιωρήματος αιμοπεταλίων. Η αύξηση της ηλεκτρικής αντίστασης, μετρούμενη σε Ohms, χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αυτή η μέθοδος παρέχει μια πιο ρεαλιστική αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, επειδή εμφανίζεται στο πλήρες αίμα, επιτρέποντας σε άλλα συστατικά του αίματος να επηρεάσουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επιπλέον, μιμείται τη φυσική διαδικασία πρόσφυσης και συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων σε μια συμπαγή επιφάνεια (Femia, 2013).

Η εμπέδηση συγκόλλησης πολλαπλών ηλεκτροδίων (MEA – Multiple Electrode Aggregometry) είναι μια παραλλαγή της συσσωρευτικής σύνθετης αντίστασης που μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως συσκευή σημείου φροντίδας. Έχει τη δυνατότητα μέτρησης πολλαπλών δειγμάτων ή αγωνιστών ταυτόχρονα μέσω των 5 καναλιών του. Κάθε αισθητήρας περιέχει δύο ζεύγη ηλεκτροδίων αισθητήρα που χρησιμεύουν ως ποιοτικός έλεγχος. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων μετράται δύο φορές ταυτόχρονα, χρησιμοποιώντας κάθε μονάδα αισθητήρα ξεχωριστά. Η MEA είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών και τον εντοπισμό περιπτώσεων υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Pannicia, 2009).

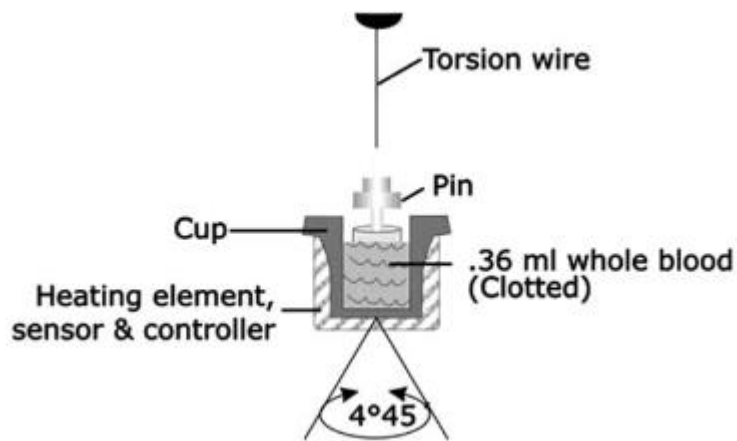
Η συγκεκριμένη δοκιμασία χρησιμοποιείται επίσης και για τον εντοπισμό ασθενών με αιμορραγική τάση. Η MEA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ασθενών που μπορεί να εμφανίσουν απώλεια αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Επίσης, η δοκιμασία MEA ADP, όταν εφαρμόστηκε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με θειενοπυριδίνη, βρέθηκε να συσχετίζεται με την μετεγχειρητική αιμορραγία και την απαίτηση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Κατά συνέπεια, αποδείχθηκε ότι είναι ένα αποτελεσματικό μέσο πρόβλεψης του κινδύνου μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Πολλαπλές μελέτες έχουν υποστηρίξει τη χρήση της MEA για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Sibbing, 2010).

5.5 ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ (THROMBOELASTOGRAPHY – TEG)

Οι εργαστηριακές δομικές της θρομβοελαστογραφίας (TEG - Thromboelastometry) και της περιστρεφόμενης θρομβοελαστογραφίας (ROTEG Rotational Thromboelastometry) επιτρέπουν την οπτική ανάλυση της ανάπτυξης και της διάσπασης του θρόμβου σε συνθήκες χαμηλής διάτμησης, η οποία αντικατοπτρίζει το περιβάλλον στην κοίλη φλέβα και είναι πολύ χαμηλότερη από αυτή στα φλεβίδια, τις μεγάλες φλέβες και το αρτηριακό σύστημα (Whitting, 2014).

Το TEG και το ROTEG προσφέρουν παρόμοιες πληροφορίες σχετικά με το σχηματισμό και τη δύναμη των θρόμβων αίματος. Ωστόσο, διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά λειτουργίας τους. Επιπλέον, τα τεστ χρησιμοποιούν διαφορετική ορολογία για να περιγράψουν παρόμοιες παραμέτρους. Το ROTEG και το TEG χρησιμοποιούνται κυρίως για την ταχεία παροχή πληροφοριών σχετικά με πιθανά προβλήματα στην αιμοστατική λειτουργία του οργανισμού. Μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και παρακολούθηση αιμορραγικών διαταραχών, να αξιολογήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία μετάγγισης (Whitting, 2014).

Το TEG και το ROTEG είναι δύο εργαστηριακές δοκιμές που μετρούν διαφορετικές πτυχές του σχηματισμού θρόμβων αίματος. Μετρούν το χρόνο που χρειάζεται για να αυξηθεί το πλάτος του θρόμβου από 2 σε 20 mm, καθώς και τη γωνία και τη μέγιστη σταθερότητα ή πλάτος του θρόμβου. Ο χρόνος πήξης για το ROTEG και ο ρυθμός αντίδρασης για το TEG ορίζονται και οι δύο ως ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσει το ίχνος σε πλάτος 2 mm. Το ROTEG χρησιμοποιεί αυτοματοποιημένο σιφώνιο, ενώ το TEG απαιτεί χειροκίνητη μεταφορά δειγμάτων αίματος με πιπέτα. Αν και είναι τεχνικά εφικτό να γίνουν και οι δύο δοκιμές στο πλάσμα, αυτό έχει περιοριστεί σε εργαστηριακές έρευνες (Εικόνα 8) (Mulder, 2018).



ΕΙΚΟΝΑ 10. ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΙΑΣ ΤΕΓ ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΕΝΑ ΠΙΝ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΡΜΑ ΒΥΘΙΖΕΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΔΟΧΕΙΟ ΜΕ ΑΙΜΑ. ΤΟ ΔΟΧΕΙΟ ΣΥΓΚΡΑΤΕΙΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΜΑΝΤΙΚΟ ΜΠΛΟΚ ΚΑΙ ΣΥΝΕΧΩΣ ΑΝΑΔΕΥΕΤΑΙ ΜΕ ΚΛΙΣΗ 4° ΓΙΑ 45' ΚΑΘΕ 5 ΔΕΥΤΕΡΟΛΕΠΤΑ. ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΟΧΗ ΤΗΣ ΙΞΩΔΟΥΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΝΤΑΙ ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΡΜΑ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΝΑΝ ΗΛΕΚΤΡΟΜΗΧΑΝΙΚΟ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΑ (ΠΗΓΗ WHITTING, 2014).

Αυτές οι εξετάσεις μπορούν να διαγνώσουν και να παρακολουθήσουν αιμορραγικές διαταραχές, να αξιολογήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και να καθοδηγήσουν τη θεραπεία μετάγγισης. Παρέχουν πιο ολοκληρωμένες πληροφορίες για την αιμόσταση από τις παραδοσιακές δοκιμές πήξης όπως οι PT και PTT, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες μόνο για την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου. Το TEG και το ROTEG μπορούν να καθοδηγήσουν τη θεραπεία μετάγγισης εντοπίζοντας την ανάγκη για προϊόντα αίματος όπως αιμοπετάλια, ινωδογόνο και κρυοϊζήματα. Μπορούν επίσης να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της αντινωδολυτικής θεραπείας και τον κίνδυνο θρόμβωσης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική θεραπεία, το TEG και το ROTEG παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το βαθμό αντιπηκτικής δράσης και την παρουσία υπολειπόμενης λειτουργίας των αιμοπεταλίων, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας (Mulder, 2018).



ΕΙΚΟΝΑ 12. ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΟΣ

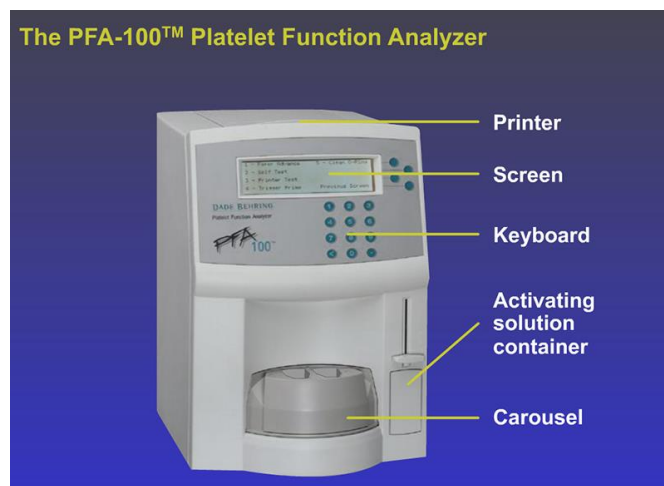
5.6 ΑΝΑΛΥΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (PFA-100, PFA-200)

Ο αναλυτής λειτουργίας αιμοπεταλίων (PFA – Platelet Function Analyzer) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τον έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων εδώ και 50 χρόνια. Στο εμπόριο υπάρχουν δύο βασικές εκδόσεις, η αρχική PFA-100 και η νεότερη PFA-200. Το PFA-100 εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ως πιθανός αντικαταστάτης της ευρέως χρησιμοποιούμενης δοκιμής χρόνου αιμορραγίας του δέρματος εκείνη την εποχή. Το PFA-200, που κυκλοφόρησε σε ορισμένες περιοχές στα μέσα της δεκαετίας του 2010, αναμένεται να αντικαταστήσει το PFA-100 στο μέλλον, ωστόσο ακόμη και σήμερα, η χρήση τους στις ΗΠΑ είναι περιορισμένη (Favaloro, 2018).

Και τα δύο όργανα θεωρούνται πανομοιότυπα όσον αφορά τα αποτελέσματα που προσφέρουν ως προς την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοσφαιρίων. Ο χρόνος κλεισίματος (CT-Closure Time) αναφέρεται στον χρόνο που απαιτείται για την απόφραξη ενός ανοίγματος στη δοκιμαστική κασέτα, αφού ολόκληρο το αίμα το οποίο έχει έλλειψη πήξης μέσω του κιτρικού νατρίου, έρχεται σε επαφή με τους αγωνιστές συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων που βρίσκονται ακινητοποιημένοι στη δοκιμαστική αυτή κασέτα. Υπάρχουν τρεις τύποι δοκιμαστικών κασετών, οι κασέτες με κολλαγόνο/επινεφρίνη (C/Epi) και με

κολλαγόνο/διφωσφορική αδενοσίνη (C/ADP) να είναι οι κύριες επιλογές, ενώ η τρίτη επιλογή, το "Innovance PFA P2Y", είναι προσβάσιμη μόνο σε ορισμένους αναλυτές (Favaloro, 2023).

Συνοπτικά, το PFA-100 αναπτύχθηκε αρχικά ως υποκατάστατο του πιο επεμβατικού και λιγότερο τυποποιημένου «χρόνου αιμορραγίας του δέρματος» και του μεγαλύτερου, λιγότερο φιλικού προς το χρήστη Thrombostat 4000. Με την πάροδο του χρόνου, αντικαθίσταται σταδιακά από το νεότερο μοντέλο PFA-200. Παρά τη χρήση διαφορετικών κασετών δοκιμής με ποικίλες ευαισθησίες στον αριθμό των αιμοπεταλίων, τη λειτουργία, το επίπεδο και τη δραστηριότητα του παράγοντα Von Willebrand, την αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή και τη σοβαρότητα της πάθησης του ασθενή, και τα δύο όργανα παράγουν παρόμοια αποτελέσματα δοκιμής χρόνου κλεισίματος. Οι αναλυτές PFA-100/200 χρησιμοποιούνται από διάφορα εργαστήρια για δυνητικά διαφορετικούς σκοπούς, αλλά ουσιαστικά, η υψηλή ευαισθησία του σε διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων χρησιμεύουν στον να αποκλειστεί η αιτιολογία προβλημάτων που σχετίζονται με τον παράγοντα Von Willebrand (Favaloro, 2023).



ΕΙΚΟΝΑ 13. ΑΝΑΛΥΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

5.7 ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής έχει εξελίξει ιδιαίτερα την εργαστηριακή ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων ή σωματιδίων. Αυτή η προηγμένη τεχνολογία περιλαμβάνει την εναιώρηση των κυττάρων σε ένα ρυθμισμένο διάλυμα με βάση το αλάτι και την ανάλυσή τους καθώς περνούν από λέιζερ. Η τεχνική επιτρέπει τη μελέτη της εσωτερικής πολυπλοκότητας και της κοκκοποίησης ενός κυττάρου αναλύοντας τη σκέδαση του ορατού φωτός και μία ή

περισσότερες παραμέτρους φθορισμού. Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος και των αντιδράσεων του στον καρκίνο και τις μολυσματικές ασθένειες. Αυτή η τεχνική επιτρέπει την ανάλυση διαφορετικών πληθυσμών κυττάρων που βρίσκονται στο αίμα, το μυελό των οστών και τους συμπαγείς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων, του σπλήνα, των συμπαγών όγκων και των βλεννογόνων ιστών. Επιπλέον, η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιείται για τη ανάλυση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων ή την ανάλυση φαρμακολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (McKinnon, 2018).

Τα όργανα που χρησιμοποιούνται στην κυτταρομετρία ροής έχουν υποστεί σημαντική εξέλιξη τα τελευταία χρόνια. Είναι πλέον σύνηθες να χρησιμοποιούνται πολλαπλά συστήματα και όργανα λείζερ που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για συγκεκριμένους σκοπούς, όπως συστήματα για ανάλυση σφαιριδίων, συστήματα που συνδυάζουν μικροσκοπία και κυτταρομετρία ροής και συστήματα που συνδυάζουν φασματομετρία μάζας και κυτταρομετρία ροής. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα περισσότερων αντιδραστηρίων έχει οδηγήσει σε ταχεία επέκταση του αριθμού των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα κυτταρομετρίας ροής. Μετά τη διεξαγωγή ενός πειράματος κυτταρομετρίας ροής, το τελευταίο βήμα περιλαμβάνει την ανάλυση των δεδομένων. Ενώ η παραδοσιακή μέθοδος χρήσης μιας ανάλυσης ιστογράμματος δύο παραμέτρων είναι ακόμα δημοφιλής, η αυξανόμενη πολυπλοκότητα και ο αριθμός των παραμέτρων στα πειράματα έχουν οδηγήσει στην υιοθέτηση νεότερων αλγορίθμων ανάλυσης δεδομένων συμπλέγματος όπως PCA (Principal Component Analysis), SPADE (panning-tree progression analysis of density-normalized events) και tSNE (t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding). Αυτές οι προηγμένες τεχνικές εξόρυξης δεδομένων επιτρέπουν στους ερευνητές να εξάγουν πολύτιμες πληροφορίες από τα δεδομένα υψηλών διαστάσεων που λαμβάνονται από την κυτταρομετρία ροής (McKinnon, 2018).

Η Φωσφορυλίωση των φωσφοπρωτεϊνών VASP είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται στην κυτταρομετρία ροής για τον προσδιορισμό της φωσφορυλίωσης της διεγερμένης από αγγειοδιασταλτικό φωσφοπρωτεΐνης (VASP) στα αιμοπετάλια. Οι VASP χρησιμεύουν σαν υπόστρωμα για πρωτεϊνικές κινάσες που εξαρτώνται από το κυκλικό AMP και το κυκλικό GMP και η φωσφορυλίωση του υποδεικνύει τα επίπεδα αυτών των κυκλικών νουκλεοτιδίων μέσα στα κύτταρα. Για να πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός, δείγματα αίματος επωάζονται με προσταγλανδίνη E1 (PGE1) και ADP, τα οποία διεγείρουν και αναστέλλουν αντίστοιχα τη φωσφορυλίωση VASP. Τα δείγματα στη συνέχεια σταθεροποιούνται, και

χρωματίζονται με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εξειδικευμένα στο φωσφορυλιωμένο VASP. Η ένταση του φθορισμού από τα χρωματισμένα αιμοπετάλια εκτιμάται χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής και αναφέρεται με τον όρο δείκτης αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων (PRI – Platelet Reactivity Index) (Freyenhofer, 2012).

Η ανάλυση VASP προσφέρει διάφορα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αξιολόγησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Αναλυτικότερα, απρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων, ιδιαίτερα τον υποδοχέα P2Y₁₂, ο οποίος είναι ο πρωταρχικός στόχος των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων όπως η κλοπιδογρέλη. Η ανάλυση έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση της αναστολής του υποδοχέα P2Y₁₂, ο οποίος είναι ο κύριος τρόπος με τον οποίο δρουν η κλοπιδογρέλη και άλλες θειενοπυριδίνες. Μπορεί να διεξαχθεί με τη χρήση δειγμάτων ολικού αίματος, χωρίς την ανάγκη απομόνωσης ή ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, και εξακολουθεί να παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα ακόμη και μετά από 24 ώρες παραμονή των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπλέον, απαιτεί μικρό όγκο δείγματος και αποδίδει σταθερά αποτελέσματα τα οποία είναι ακριβή και αξιόπιστα (Aleil, 2005).

Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη ορισμένοι περιορισμοί της ανάλυσης VASP. Ο σημαντικότερος περιορισμός είναι ότι είναι μια ανάλυση δύσκολη τεχνικά η οποία απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και αντιδραστήρια, συμπεριλαμβανομένου ενός κυτταρόμετρου ροής και μονοκλωνικών αντισωμάτων. Επιπλέον, η αξιοπιστία αυτής της ανάλυσης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως ο τρόπος χειρισμού των δειγμάτων, η διάρκεια της επώασης, η θερμοκρασία και ο τύπος του χρησιμοποιούμενου αντιπηκτικού. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και η έλλειψη τυποποιημένων υπολογισμών για το PRI. Επιπλέον, η ανάλυση VASP έχει περιορισμένη ικανότητα στην ακριβή πρόβλεψη κλινικών εκβάσεων όπως ισχαιμικά ή αιμορραγικά συμβάντα και δεν είναι ευρέως προσβάσιμη ή επικυρωμένη σε διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως στον κινεζικό πληθυσμό, στον οποίο δεν έχει γίνει κάποια μελέτη επικύρωσης (Aleil, 2005).

Πρόσφατη κλινική μελέτη χρησιμοποίησε κυτταρομετρία ροής για τη μέτρηση της δραστηριότητας των υποδοχέων P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι υποδοχείς επηρεάζονται από αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη. Η δοκιμή αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεΐνης (VASP) είναι μια τέτοια αξιολόγηση, όπου τα

αιμοπετάλια αναμειγνύονται με προσταγλανδίνη E1 (PGE1) ή ADP+PGE1 για να μετρηθεί το επίπεδο του ενεργού υποδοχέα P2Y12 με βάση την κατάσταση φωσφορυλίωσης του VASP. Ωστόσο, η συχνότητα των υποδοχέων που δεν ανταποκρίνονται που ανιχνεύεται από αυτό το τεστ ποικίλλει ανάλογα με τη συγκεκριμένη δοκιμασία που εκτελείται και υπάρχει περιορισμένη συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών αξιολογήσεων (Gorog, 2013).

Η P – σελεκτίνη, είναι ένα μόριο προσκόλλησης το οποίο βρίσκεται στα αιμοπετάλια (α σωμάτια). Η κυτταρική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε απόκριση φλεγμονής ή σε απόκριση σε θρομβωτικούς παράγοντες προκαλεί την επαναμετατόπιση των P – σελεκτινών στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Από εκεί δρα σα μηχανισμός αποδοχής των λευκοκυττάρων. Υπάρχουν αρκετές τεχνικές στην κυτταρομετρία ροής οι οποίες προσδιορίζουν τα επίπεδα της P-σελεκτίνης. Η έκφρασή της στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων μπορεί να λειτουργήσει σα δείκτης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά και τις λειτουργικότητάς τους (Ritchie, 2000).

Έχει διεξαχθεί εκτενής έρευνα σχετικά με τη λειτουργία της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb-IIIa ως υποδοχέα για τη δέσμευση του ινωδογόνου στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι η δέσμευση του ινωδογόνου στα ανθρώπινα αιμοπετάλια προκαλείται από την ADP και την επινεφρίνη και ότι αυτή η σύνδεση θα μπορούσε να αποκλειστεί από αντισώματα που στοχεύουν το GPIIb-IIIa. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η σύνδεση του ινωδογόνου συσχετίστηκε με τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν ότι ο υποδοχέας ινωδογόνου αιμοπεταλίων εντοπίστηκε στο GPIIb-IIIa. Ωστόσο, μεταγενέστερη έρευνα από τους Shattil et al., του που χρησιμοποίησαν ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgM ποντικού που ονομάζεται PAC1 έδειξε ότι οι διαμορφωτικές αλλαγές στο GPIIb-IIIa ήταν υπεύθυνες για την έκθεση της θέσης δέσμευσης ινωδογόνου. Περαιτέρω πειράματα έδειξαν ότι η μετάβαση του GPIIb-IIIa από μια κατάσταση χαμηλής συγγένειας σε υψηλή συγγένεια ήταν ένα έμφυτο χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου υποδοχέα (Frolinger, 2019).

Ανακαλύφθηκε επίσης ότι ο συνδυασμός αντισωμάτων που επηρεάζονται από την ενεργοποίηση στην κυτταρομετρίας ροής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για την ανίχνευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Μεταγενέστερες μελέτης εκμεταλλεύτηκαν αυτή την ικανότητα να ανιχνεύουν γρήγορα την παρουσία του υποδοχέα ινωδογόνου των αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής και το εξαρτώμενο από την ενεργοποίηση μονοκλωνικό αντίσωμα PAC1. Παρατήρησαν υψηλά επίπεδα σύνδεσης του PAC1 στα

αιμοπετάλια μέσα σε 1-3 δευτερόλεπτα μετά την έκθεση στο ADP. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι ο χημικός αγωνιστής των αιμοπεταλίων (PMA - Phorbol Myristate Acetate), προκάλεσε μια πιο αργή εμφάνιση του ενεργοποιημένου GPIIb-IIIa, όπως μετρήθηκε με τη δέσμευση PAC1. Η ερευνητική ομάδα εντόπισε επίσης διαφορές στην έκφραση του ενεργοποιημένου GPIIb-IIIa στην επιφάνεια των μικρών (χαμηλής σκέδασης φωτός προς τα εμπρός) έναντι των μεγάλων (υψηλής διασποράς φωτός) αιμοπεταλίων, όπως προσδιορίζεται με κυτταρομετρία ροής. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε περαιτέρω και με μικροσκοπία (Frolinger, 2019).

Διάφορες τεχνικές κυτταρομετρίας ροής έχουν χρησιμοποιηθεί για να μετρηθεί άμεσα και έμμεσα η παρουσία ινωδογόνου συνδεδεμένου στην ενεργοποιημένη επιφάνεια αιμοπεταλίου όπου υπάρχει ο ενεργοποιημένος παράγοντας GPIIb-IIIa (Guo, 2015). Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν τη χρήση φθορίζοντων αντισωμάτων κατά του ινωδογόνου, μονοκλωνικών αντισωμάτων γνωστών ως RIBS (θέσεις δέσμευσης που προκαλούνται από υποδοχείς - receptor-induced binding sites) που αλληλεπιδρούν επιλεκτικά με το ινωδογόνο που είναι δεσμευμένο στο GPIIb-IIIa και μονοκλωνικά αντισώματα γνωστά ως LIBS (ligand-induced binding sites) αντιδρούν εκλεκτικά με τον ενεργοποιημένο GPIIb-IIIa. Μεταγενέστερες έρευνες έχουν καθορίσει τις βέλτιστες συνθήκες για την παραγωγή λειτουργικά ενεργού φθορισμού επισημασμένου ινωδογόνου. Παρόλα αυτά, η χρήση επισημασμένων παρασκευασμάτων ινωδογόνου έχει δημιουργήσει προκλήσεις κατά καιρούς λόγω της τάσης του ινωδογόνου να συσσωματώνεται (Tummala, 2020).

Κατά την τρέχουσα κλινική πρακτική, τα εμπορικά διαθέσιμα σταθερά παρασκευάσματα ινωδογόνου σημασμένα με διαφορετικούς δείκτες φθορισμού (Oregon Green® 488, Alexa Fluor® 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 647) χρησιμοποιούνταν όλο και περισσότερο. Η χρήση επισημασμένου με φθορισμό ινωδογόνου για την αξιολόγηση της ενεργοποίησης GPIIb-IIIa μέσω κυτταρομετρίας ροής έχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα λόγω του γεγονότος ότι το ινωδογόνο είναι ένας φυσικός συνδέτης για τον υποδοχέα. Αυτό το πλεονέκτημα γίνεται λιγότερο σημαντικό όταν εξετάζεται η παρουσία δυνητικά μεγάλων ενώσεων φθορισμού, καθώς έχουν οι ενώσεις αυτές έχουν τη δυνατότητα να διαταράζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ινωδογόνου και GPIIb-IIIa. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες έχουν προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κατανόηση των διαδικασιών που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και έχουν ανοίξει το δρόμο για βελτιωμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους σε διαταραχές της

λειτουργίας των αιμοπεταλίων, οι οποίες στηρίζονται στην ανίχνευση του ενεργοποιημένου υποδοχέα GPIIb-IIIa (Yang, 2019).

Συνεπώς, αν και οι δοκιμές που βασίζονται στην κυτταρομετρία ροής έχουν δείξει δυνατότητες μέτρησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, υπάρχουν περιορισμοί και δυσκολίες που συνδέονται με αυτές τις δοκιμές. Για να ενισχυθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία των δοκιμών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε κλινικά περιβάλλοντα, μπορεί να είναι απαραίτητο να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα και να αναπτυχθούν εναλλακτικές τεχνικές.

5.8 ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ MIRNAS

Ο γενετικός έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης κάθε ασθενή στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ειδικά στην περίπτωση της θεραπείας με κλοπιδογρέλη. Αυτό το φάρμακο βασίζεται στην ενεργοποίηση από το ηπατικό ένζυμο CYP2C19 και οι γενετικές διαφορές στο γονίδιο CYP2C19 μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και την αποτελεσματικότητά της ως αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Συγκεκριμένα, ορισμένες γενετικές παραλλαγές, όπως το CYP2C19*2 και το CYP2C19*3, που είναι γνωστά ως αλληλόμορφα απώλειας λειτουργίας (LoF – Loss of Function), έχουν συνδεθεί με μειωμένη μετατροπή της κλοπιδογρέλης στη δραστική της μορφή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, ιδιαίτερα θρόμβωσης στεντ (Cai, 2021). Αντίθετα, τα αλληλόμορφα κέρδους της λειτουργίας (GoF) όπως το CYP2C19*17 σχετίζονται με αυξημένο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο αιμορραγίας (Striccioglio, 2018).

Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να χρησιμοποιήσουν γενετικό έλεγχο για να προσδιορίσουν εάν οι ασθενείς έχουν αλληλόμορφα LoF ή GoF και να προσαρμόσουν την αντιαιμοπεταλιακή τους θεραπεία όπως απαιτείται. Για παράδειγμα, άτομα με αλληλόμορφα LoF μπορεί να ωφεληθούν από ισχυρότερους αναστολείς P2Y12 όπως η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη, οι οποίοι δεν επηρεάζονται από τους πολυμορφισμούς του CYP2C19. Εναλλακτικά, θα μπορούσαν να εξεταστούν υψηλότερες ποσότητες κλοπιδογρέλης.

Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με αλληλόμορφα GoF μπορεί να χρειάζονται τακτικές ή χαμηλότερες δόσεις κλοπιδογρέλης ή ακόμη και μόνο θεραπεία με ασπιρίνη (Striciuglio, 2018).

Πολλαπλές μελέτες έχουν διερευνήσει τα κλινικά αποτελέσματα και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χρήσης γονότυπου καθοδηγούμενης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή αντιμετωπίζουν οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτών των μελετών ήταν ασυνεπή και ασαφή (Franchi, 2021). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει τα πλεονεκτήματα της χρήσης γονότυπου καθοδηγούμενης θεραπείας στη μείωση της εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών συμβάντων, ενώ άλλες δεν έχουν βρει καμία σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία. Επιπλέον, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του γενετικού ελέγχου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο επιπολασμός συγκεκριμένων γενετικών αλληλόμορφων σε διαφορετικούς πληθυσμούς, η προσβασιμότητα και η οικονομική προσιτότητα των ασθενών στις πλατφόρμες γενετικών δοκιμών, ο χρόνος που απαιτείται για τη λήψη των αποτελεσμάτων γονότυπου και το κόστος και τα οφέλη που συνδέονται με εναλλακτικούς αναστολείς P2Y12. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για τον προσδιορισμό του πιο αποτελεσματικού ρόλου και αξίας των γενετικών εξετάσεων στην καθοδήγηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (Franchi, 2021).

Αν και ο γενετικός έλεγχος έχει τη δυνατότητα για οφέλη, υπάρχουν πολλά εμπόδια για την ενσωμάτωσή του στην κλινική πράξη. Αυτά τα εμπόδια περιλαμβάνουν την απουσία τυποποιημένων μεθόδων ελέγχου και ερμηνείας, την ακριβή και περίπλοκη φύση της γενετικής ανάλυσης, καθώς και τις ηθικές και νομικές συνέπειες των γενετικών πληροφοριών. Έτσι, απαιτείται μια διεπιστημονική στρατηγική που περιλαμβάνει κλινικούς, γενετιστές και βιοπληροφορικούς για να ξεπεραστούν αυτές οι προκλήσεις και να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση των γενετικών δοκιμών στη φροντίδα των ασθενών (Striciuglio, 2018).

5.9 PLATELET MICRORNAS.

Επιπλέον, και τα microRNA (miRNAs) ρυθμίζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες. Τα κυκλοφορούντα miRNA που βρίσκονται στα αιμοπετάλια μπορούν να τροποποιήσουν την έκφραση των

πρωτεϊνών των αιμοπεταλίων και να επηρεάσουν το πόσο αντιδραστικά είναι τα αιμοπετάλια. Υπάρχουν κλινικές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη χρησιμότητα των επιπέδων miRNA σε σχέση με την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων τόσο για το σχεδιασμό όσο και για την εξέλιξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Οι μελέτες αυτές τονίζουν τη σημαντική επίδραση της γενετικής στην έκφραση του miRNA και τη μεταβλητότητα των επιπέδων miRNA μεταξύ των ατόμων (Czaka, 2021).

Το επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων που προκαλείται από ορισμένες αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες μπορεί να αλλάξει την έκφραση του miRNA, αλλά άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να έχουν αντίκτυπο. Ωστόσο, απαιτούνται εκτεταμένες κλινικές μελέτες για τον προσδιορισμό της πρακτικότητας της χρήσης miRNA για την ανίχνευση τυχόν υπεραντίδρασης των αιμοπεταλίων. Διάφορες τεχνικές, όπως qRT-PCR, ανάλυση μικροσυστοιχιών και αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NEG _ Next Generation Sequencing), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση των κυκλοφορούντων miRNA στο πλάσμα, τον ορό ή το πλήρες αίμα, προκειμένου να εντοπιστούν τα σχετιζόμενα με τα αιμοπετάλια miRNA. Αυτές οι μέθοδοι επιτρέπουν την αναγνώριση και ποσοτικοποίηση των επιπέδων έκφρασης miRNA. Συνεπώς υπάρχει η δυνατότητα τα miRNAs να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την ανίχνευση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και τη συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογία των μηχανισμών της πήξης. Από την άλλη πλευρά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της κλινικής τους χρησιμότητας σε σχέση με την αποτελεσματικότητα λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως είναι η διαθεσιμότητα και το κόστος των τεχνικών αυτών (Krammer, 2020).

6. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

6.1 ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι ένα σημαντικός εργαστηριακός δείκτης αίματος που χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική για την αξιολόγηση της κατάστασης πήξης των

ασθενών. Αυτή η δοκιμή χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση των εξωγενών και κοινών οδών πήξης, οι οποίες μπορούν να ανιχνεύσουν ελλείψεις των παραγόντων II, V, VII και X, καθώς και χαμηλές συγκεντρώσεις ινωδογόνου. Η δοκιμή PT μετρά το χρόνο, σε δευτερόλεπτα, που χρειάζεται το πλάσμα προκειμένου να πήξει μετά την προσθήκη θρομβοπλαστίνης στο δείγμα πλάσματος του ασθενούς (Levy, 2014).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι διαφορετικά παρασκευάσματα αντιδραστηρίων θρομβοπλαστίνης μπορεί να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα PT, ακόμη και όταν χρησιμοποιείται το ίδιο δείγμα πλάσματος. Για την αντιμετώπιση αυτής της μεταβλητότητας, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εισήγαγε τη διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία (INR), η οποία έχει γίνει η τυποποιημένη μορφή αναφοράς για τα αποτελέσματα PT. Το INR αντιπροσωπεύει την αναλογία του PT του ασθενούς διαιρούμενη από μια τιμή ελέγχου PT που λαμβάνεται με τη χρήση ενός διεθνούς αντιδραστήρα θρομβοπλαστίνης αναφοράς που αναπτύχθηκε από τον ΠΟΥ (Yang, 2022).

Παραδοσιακά, έχουν χρησιμοποιηθεί τυποποιημένες εργαστηριακές δοκιμές με βάση την πήξη για να ληφθούν μετρήσεις του PT για να εξασφαλιστούν αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, λόγω του υψηλού χρόνου που χρειάζεται η δοκιμασία, ο οποίος μπορεί να φτάσει έως και 90 λεπτά, οι συσκευές point-of-care (POC) χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στην κλινική πρακτική. Οι συσκευές POC έχουν χρόνο περιστροφής περίπου 5 λεπτών και έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα σε συνθήκες έκτακτης ανάγκης και χειρουργικές εγκαταστάσεις όπου η κλινική διάγνωση και η παρέμβαση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το χρόνο. Με την αυξημένη συνταγογράφηση των αναστολέων της βιταμίνης K (VKAs), όπως η βαρφαρίνη, οι συσκευές POC έχουν επίσης γίνει πιο βολικές για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας γενικότερα, προκειμένου να είναι ικανοί να παρακολουθούν την αποτελεσματικότητα των φαρμακολογικών αυτών παραγόντων (Williams, 2021, Van den Basselaar, 2021).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι παρόλο που οι συσκευές POC έχουν αποδειχθεί ότι υποτιμούν την αιμοστατική ανωμαλία, είναι γενικά αξιόπιστες. Οι δοκιμές πήξης πρέπει να διεξάγονται με τη χρήση δειγμάτων πλάσματος και όχι ορού καθώς οι παράγοντες πήξης απομακρύνονται από τα παρασκευάσματα ορού. Η τυπική διαδερμική φλεβοτομή είναι η συνιστώμενη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη συλλογή αιμοφόρων δειγμάτων αίματος. Ωστόσο, δείγματα αίματος μπορούν επίσης να ληφθούν από ενδοφλέβιες γραμμές όταν είναι απαραίτητο (Van den Basselaar, 2021).

Ο βασικός λόγος τη διεξαγωγή PT είναι η παρακολούθηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA) όπως η βαρφαρίνη. Άλλοι λόγοι περιλαμβάνουν τη διερεύνηση της ανεξήγητης αιμορραγίας, τη διάγνωση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC), τον προσδιορισμό της αρχικής τιμής πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας και την αξιολόγηση της λειτουργίας ηπατικής σύνθεσης (Caroor, 2015).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε παρατεταμένο PT, όπως ηπατική νόσο ή δυσλειτουργία, ανεπάρκεια βιταμίνης K, ανεπάρκεια παράγοντα, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K και ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σε περιπτώσεις ηπατικής νόσου ή δυσλειτουργίας, η παραγωγή των περισσότερων παραγόντων πήξης μειώνεται, ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης K μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των παραγόντων II, VII, IX και X. Επιπλέον, κληρονομικές ασθένειες που προκαλούν μείωση των παραγόντων II, V, Τα IX και X μπορεί να οδηγήσουν επίσης σε παρατεταμένο PT. Το DIC προκαλεί εξάντληση των διαθέσιμων παραγόντων πήξης και η θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K αναστέλλει τους παράγοντες II, VII, IX και X, ενώ το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APS) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένο αποτέλεσμα PT (Van den Basselaar, 2021).

Το φυσιολογικό εύρος για PT μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το εργαστήριο, αλλά συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 10 και 13 δευτερολέπτων. Ένα υγιές άτομο θα πρέπει να έχει INR 1,1 ή χαμηλότερο, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K θα πρέπει να στοχεύουν σε θεραπευτικό εύρος από 2,0 έως 3,0. Εάν ένας ασθενής που βρίσκεται υπό θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K έχει υψηλότερο PT/INR, θα μπορούσε να υποδηλώνει επικίνδυνο επίπεδο και μπορεί να απαιτήσει αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή του για να αποφευχθεί η αιμορραγία (Yang, 2022).

Είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων PT/INR των ασθενών που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K για την πρόληψη τυχόν παρενεργειών. Η συμβατική μέθοδος διαδερμικής φλεβοτομής για τη συλλογή δειγμάτων αίματος μπορεί να οδηγήσει σε εντοπισμένη ενόχληση, αιμορραγία και μώλωπες. Μια μείωση στα επίπεδα PT/INR μπορεί να προκύψει από την κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης K, την υψηλή πρόσληψη τροφών πλούσιων σε βιταμίνη K ή τη νηστεία που μπορεί να μειώσει τους παράγοντες II, VII και X, οδηγώντας σε αύξηση της PT. Η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης του PT/INR τους είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά με την αυξανόμενη χρήση

των VKA σαν αντιπηκτική αγωγή. Η επαρκής παρακολούθηση επιτρέπει προσαρμογές στη φαρμακευτική αγωγή και αποτρέπει τις αρνητικές επιπτώσεις. Εάν οι ασθενείς παρακολουθούνται χρησιμοποιώντας οι ίδιοι συσκευές POC, πρέπει να λαμβάνουν επαρκή εκπαίδευση και επμόρφωση και οι γνωστικές τους ικανότητες πρέπει να αξιολογούνται για να διασφαλίζεται η σωστή χρήση των συσκευών και η μεταφορά των αποτελεσμάτων στους επαγγελματίες υγείας. Το PT και το INR είναι κρίσιμοι δείκτες για την παρακολούθηση της κατάστασης πήξης των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων που λαμβάνουν VKA. Ωστόσο, σπάνια απασχολούνται ανεξάρτητα. Αντίθετα, χρησιμοποιούνται συνήθως παράλληλα με το aPTT (Activated Partial Thromboplastin Clotting Time), το οποίο αξιολογεί τις εγγενείς και κοινές οδούς πήξης. Ο συνδυασμός των ευρημάτων PT/INR και aPTT μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση διαφόρων διαταραχών του αίματος (Yang, 2022, Van den Basselaar, 2021).

6.2 ΧΡΟΝΟΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Η δοκιμή χρόνου πήξης θρομβίνης (TCT), χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ανεπάρκειας ινωδογόνου και την ανίχνευση μόλυνσης από ηπαρίνη πριν από τη διεξαγωγή άλλων δοκιμών που σχετίζονται με την πήξη. Αυτή η δοκιμή λειτουργεί με την προσθήκη θρομβίνης στο κιτρικό πλάσμα, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου. Το χρονικό διάστημα που χρειάζεται για να συμβεί αυτό μετريέται σε δευτερόλεπτα και είναι γνωστό ως αποτέλεσμα TCT (Ignjatovic, 2013).

Η ανάλυση TCT χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση της θεραπείας με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH – Unfractionated Heparin) ενώ υποβάλλεται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Κατά τη διάρκεια αυτού του κλινικού σεναρίου, η αφθονία θρομβίνης μπορεί να υπερνικήσει την αντιπηκτική επίδραση της υψηλής δόσης UFH, καθιστώντας αδύνατη την καταγραφή της τυπικής δοκιμασίας TCT. Ωστόσο, η δοκιμή 5 χρόνου θρομβίνης υψηλής δόσης, μπορεί να δώσει επίσης χρήσιμες πληροφορίες σε αυτήν την περίπτωση (Ignjatovic, 2013).

Η μεθοδολογία της δοκιμασίας TCT, περιλαμβάνει τη φόρτωση δειγμάτων πλάσματος στον αναλυτή, την επώασή τους για 4 λεπτά και την προσθήκη θρομβίνης στο πλάσμα. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων TCT, πρέπει να συγκριθεί ο χρόνος που απαιτείται για να σχηματιστεί ένας σταθερός θρόμβος στο πλάσμα του ασθενούς με το τυπικό εύρος τιμών TCT. Εάν το αποτέλεσμα της TCT είναι εντός του φυσιολογικού εύρους, υποδηλώνει ότι το σύστημα

πήξης του ασθενούς λειτουργεί σωστά. Αντίθετα, ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα TCT μπορεί να υποδεικνύει διαταραχή της πήξης, όπως ανεπάρκεια ινωδογόνου ή παρουσία μόλυνσης από ηπαρίνη. Ωστόσο, τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα TCT πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και άλλα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για να διαπιστωθεί η βασική αιτία της ανωμαλίας (Ignjatovic, 2013).

Η ανάλυση TCT μπορεί να έχει σφάλματα που προέρχονται από προαναλυτικούς, αναλυτικούς και μετα-αναλυτικούς παράγοντες. Προαναλυτικοί παράγοντες μπορεί να συμβούν εάν το δείγμα συλλεχθεί, υποβληθεί σε επεξεργασία ή αποθηκευτεί λανθασμένα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων της εν λόγω εργαστηριακής δοκιμασίας. Αναλυτικοί παράγοντες μπορεί να προκύψουν εάν χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια που έχουν λήξει ή έχουν μολυνθεί ή εάν το όργανο δυσλειτουργεί ή έχει βαθμονομηθεί εσφαλμένα. Οι μετα-αναλυτικοί παράγοντες μπορεί να συμβούν εάν υπάρχουν σφάλματα κατά την εισαγωγή δεδομένων ή την αναφορά ή εάν τα αποτελέσματα του TCT παρερμηνευθούν. Η μείωση αυτών των πηγών σφαλμάτων είναι σημαντική για να διασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα του TCT είναι ακριβή και αξιόπιστα (Ignjatovic, 2013).

Οι αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Χα που δρουν έμμεσα, όπως για παράδειγμα τα UFH, LMWH και Fondaparinux, δεν επιδρούν σημαντικά στο PT. Από την άλλη πλευρά, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, όπως οι φαρμακολογικοί παράγοντες Argatroban, Dabigatran, Bivalirudin αυξάνουν μετρίως την τιμή της PT. Επομένως, το PT δεν είναι κατάλληλο μέτρο για την αξιολόγηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Ακόμα κι αν η PT εμπίπτει στο εύρος τιμών αναφοράς αναφοράς (0,7-1,2 σε σχέση με το φυσιολογικό πλάσμα), δεν σημαίνει απαραίτητα ότι οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης δεν υπάρχουν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το σύστημα INR είναι κατάλληλο μόνο για την παρακολούθηση της θεραπείας με VKA, καθώς μπορεί να διορθώσει την ευαισθησία του αντιδραστηρίου σε σχέση με πολλούς παράγοντες πήξης, αλλά από την άλλη πλευρά, μπορεί να δημιουργήσει συστηματικά σφάλματα όταν χρησιμοποιείται για πολλαπλούς αναστολείς έναντι ενός μόνο παράγοντα πήξης. Για να διασφαλιστεί η ακριβής παρακολούθηση και η αποτελεσματική θεραπεία, είναι ζωτικής σημασίας η χρήση της κατάλληλης μεθόδου για κάθε τύπο αντιπηκτικού (Leentjens, 2017).

Το rivaroxaban και το apixaban, οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν μέτρια το PT ανεξάρτητα από το είδος του αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται. Ενώ το PT μπορεί να είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό των επιπέδων του rivaroxaban σε υποψίες υπερδοσολογίας, δεν συνιστάται για την ανίχνευση σε χαμηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου λόγω της αυξημένης μεταβλητότητας και της περιορισμένης ευαισθησίας της δοκιμής. Η PT δεν παρέχει κλινικά σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις δοσολογίες του Apixaban που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την πρόληψη ή τη θεραπεία διαταραχών θρόμβωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την πλήρη κατανόηση των επιδράσεων αυτών των φαρμάκων στις δοκιμές πήξης και τις θεραπευτικές τους συνέπειες. Ως εκ τούτου, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να προχωρούν με προσοχή κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών πήξης σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα (Dale, 2014).

Συμπερασματικά, μπορεί να αναφερθεί ότι η δοκιμασία TCT είναι μια πολύτιμη εργαστηριακή δοκιμασία διερεύνησης πήξης του αίματος που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική για τη διάγνωση διαταραχών πήξης και την παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας. Η ανάλυση TCT βασίζεται στην αρχή ότι στο πλάσμα, η προσθήκη Θρομβίνης επιτρέπει τον σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου και ο χρόνος που απαιτείται για το σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου καταγράφεται σε δευτερόλεπτα και αντιπροσωπεύει το πραγματικό αποτέλεσμα TCT (Leentjens, 2017). Η ανάλυση TCT έχει κλινικές εφαρμογές στη διάγνωση συγγενούς και επίκτητης ανεπάρκειας ινωδογόνου, καθώς και στον εντοπισμό μόλυνσης από ηπαρίνη.. Ωστόσο, η ανάλυση TCT έχει περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας παρεμβολής από μόλυνση με ηπαρίνη και την ανάγκη για προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων TCT σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Συνολικά, η ανάλυση TCT είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τη διάγνωση και τη διαχείριση των διαταραχών πήξης και η τυποποίησή της είναι σημαντική για τη διασφάλιση ακριβών και αξιόπιστων αποτελεσμάτων (Dale, 2014) .

6.3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝΗΣ – ACTIVATED PARTIAL THROMBOPPLASTIN TIME

Η εξέταση αίματος aPPT είναι σημαντική για τη μέτρηση του χρόνου που χρειάζεται για να πήξει το αίμα του ασθενούς. Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της εγγενούς οδού στον καταρράκτη πήξης, αλλά δεν αξιολογεί τη λειτουργία των παραγόντων

VII και XIII. Το PTT χρησιμοποιείται συνήθως για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης ενός ασθενούς στην έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, για τον στόχο της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής και για τον εντοπισμό αιτιών αιμορραγίας ή διαταραχών πήξης (Roshan, 2019).

Οι κλινικοί επαγγελματίες υγείας χρησιμοποιούν τυπικές τεχνικές φλεβοτομής για να αντλήσουν αίμα από τη φλέβα ενός ασθενούς προκειμένου να συλλέξουν δείγμα αίματος για εξέταση aPTT. Το αίμα στη συνέχεια τοποθετείται σε ένα ανοιχτό μπλε σωλήνα συλλογής που περιέχει κιτρικό άλας, το οποίο εμποδίζει την πήξη δεσμεύοντας το ασβέστιο. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει τη λήψη δείγματος πλήρους αίματος και την αποτελεσματική εξαγωγή πλάσματος για σκοπούς δοκιμής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης πρέπει να λαμβάνουν αίμα κάθε 6 ώρες, ώστε να μπορούν να γίνουν προσαρμογές της δοσολογίας. Η δοκιμασία aPTT στο εργαστήριο χρησιμοποιεί απασβεστωμένο αίμα για να αποτρέψει την πήξη πριν από την έναρξη της εξέτασης. Το πλάσμα και τα κυτταρικά συστατικά διαχωρίζονται χρησιμοποιώντας μια φυγόκεντρο και η εγγενής οδός του καταρράκτη πήξης ξεκινά με την προσθήκη ασβεστίου και ουσιών ενεργοποίησης, όπως καολίνη και κεφαλίνη. Ο χρόνος που χρειάζεται για να σχηματιστεί ένας θρόμβος μετράται και το πρότυπο για ένα δείγμα θρόμβου είναι 35 δευτερόλεπτα, αν και αυτό μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις εργαστηριακές ιδιαιτερότητες (Roshan, 2019).

Το aPTT συνήθως αξιολογείται ως συστατικό μιας ομάδας εργαστηριακών δοκιμών πήξης, η οποία περιλαμβάνει επίσης χρόνο προθρομβίνης και αντιπαράθεση με τη διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία (INR), τα οποία και τα δύο αξιολογούν τη λειτουργία του καταρράκτη εξωγενούς πήξης. Διάφορες παθήσεις, φάρμακα και φυσιολογικές καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση αυτών των μετρήσεων, οι οποίες βοηθούν τους επαγγελματίες υγείας στον εντοπισμό και τη θεραπεία ιατρικών καταστάσεων. Η μέτρηση του aPTT ενδείκνυται συνήθως για προεγχειρητικό έλεγχο, παρακολούθηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και διαλογή για αιμορραγικές διαταραχές (Macielak, 2019).

Η εξέταση αίματος aPTT χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο ένας ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Αν και δεν μετράει άμεσα την αντιπηκτική δράση, μετράει την επίδραση στην πήξη του αίματος. Το φυσιολογικό εύρος για την εξέταση aPTT, μετρημένο σε δευτερόλεπτα για σχηματισμό θρόμβου, μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το εργαστήριο ή το νοσηλευτικό ίδρυμα, αλλά

τυπικά κυμαίνεται μεταξύ 25 και 35 δευτερόλεπτα (Macielak, 2019). Τα εύρη aPTT χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό των δοσομετρικών σχημάτων και για την διασφάλιση της χορήγησης της κατάλληλης δοσολογία. Οι ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία θα πρέπει να ελέγχονται για να διαπιστωθεί εάν έχουν διαταραχή πήξης. Εάν ένας ασθενής έχει ελλείψεις ή προβλήματα στον ενδογενή καταρράκτη πήξης, τα επίπεδά του aPTT θα είναι υψηλά. Στην αιμορροφιλία Α (ανεπάρκεια παράγοντα VIII), αιμορροφιλία Β (ανεπάρκεια παράγοντα IX), ανεπάρκεια βιταμίνης Κ (τόσο η PT όσο και η PTT είναι αυξημένες), στη νόσος του Von Willebrand, το a PTT μπορεί να είναι φυσιολογικό ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου) και στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη παρατηρείται αυξημένο PT, aPTT και χρόνος αιμορραγίας (BT), με ταυτόχρονη μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων. Εάν το aPTT ενός ασθενούς είναι υψηλό χωρίς προφανή λόγο, απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση και έλεγχος. Οι διαγνώσεις που σχετίζονται με το aPPT είναι η αιμορροφιλία Α και ΒΩ (ελλείψεις παράγοντα VIII και IX αντίστοιχα), η έλλειψη βιταμίνης Κ, η νόσος του ήπατος και η νόσος Von Willebrand (Loizou, 2018).

6.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΧΑ

Η ανάλυση anti-Xa είναι μια εργαστηριακή εξέταση που μετρά το επίπεδο ηπαρίνης στην κυκλοφορία του αίματος ενός ατόμου. Η δοκιμή περιλαμβάνει την προσθήκη επιπρόσθετου παράγοντα Χα και ενός συγκεκριμένου χρωμογόνου υποστρώματος σε ένα δείγμα πλάσματος ασθενή. Εάν στο πλάσμα υπάρχει ηπαρίνη, θα αναστείλει τη δραστηριότητα του παράγοντα Χα, αλλά ο υπόλοιπος παράγοντας Χα θα διασπάσει το χρωμογόνο υπόστρωμα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί μέσω φασματοφωτομετρίας. Η συγκέντρωση της ηπαρίνης υπολογίζεται από τη μείωση της απορρόφησης και αναφέρεται σε Διεθνείς Μονάδες ανά χιλιοστόλιτρο (IU/ml). Προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στη δράση της αντιθρομβίνης μεταξύ των ασθενών, η ανάλυση μπορεί να περιλαμβάνει την προσθήκη αντιθρομβίνης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν αντιμετωπίζουμε ανεπάρκεια αντιθρομβίνης. Η ανάλυση Anti-Xa είναι ο πιο αξιόπιστος τρόπος μέτρησης της συγκέντρωσης UFH και το αποδεκτό εύρος για θεραπευτικά επίπεδα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης είναι 0,30-0,70 IU/ml (Newall, 2013).

Με ενδοφλέβια χορήγηση, ο χρόνος συλλογής αίματος για UFH δεν είναι κρίσιμος εφόσον η δόση παραμένει σταθερή. Ωστόσο, ορισμένα αντιδραστήρια απαιτούν μια ξεχωριστή καμπύλη βαθμονόμησης για την UFH, καθιστώντας απαραίτητο από το εργαστήριο να διαθέτει

λεπτομέρειες σχετικά με το είδος της ηπαρίνης που χρησιμοποιείται. Η μέθοδος anti-Xa αποτελεί σημείο αναφοράς για ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του υψηλότερου επιπέδου συγκέντρωσης αυτών των ηπαρινών στο πλάσμα. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται τέσσερις ώρες μετά την υποδόρια ένεση μιας θεραπευτικής δόσης που χορηγείται δύο φορές την ημέρα, ενώ χρειάζονται πέντε έως έξι ώρες για χορήγηση μία φορά την ημέρα. Το θεραπευτικό εύρος για χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι εντός 0,5 έως 1,0 IU/ml, ενώ για μία φορά την ημέρα, κυμαίνεται από 1,0 έως 2,0 IU/ml (Yates, 2016).

Επίσης, στη βιβλιογραφία τονίζεται ότι συγκέντρωση του Fondaparinux μπορεί να μετρηθεί μόνο μέσω της δοκιμής Anti-Xa, η οποία απαιτεί βαθμονόμηση χρησιμοποιώντας γνωστές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Η υψηλότερη συγκέντρωση στην κυκλοφορία του αίματος επιτυγχάνεται δύο ώρες μετά την χορήγηση του φαρμακολογικού παράγοντα με ενέσιμη μορφή και όλα τα μόρια του φαρμάκου δρουν ως αναστολείς και συνδέονται με την αντιθρομβίνη. Αυτό σημαίνει ότι η αντιπηκτική δράση σχετίζεται στενά με τη χορηγούμενη δόση. Ωστόσο, η δοκιμή αναφέρει το αποτέλεσμα ως συγκέντρωση μάζας και όχι ως τυποποιημένη μονάδα δραστηριότητας και το θεραπευτικό εύρος δεν είναι επί του παρόντος γνωστό (Balin, 2017).

Αντίστοιχα, η δοκιμασία μπορεί να αξιολογήσει με τον ίδιο τρόπο βαθμονόμησης το Rivaroxaban το οποίο ωστόσο δεν απαιτεί αντιθρομβίνη για να δράσει στο μείγμα της αντίδρασης. Τα επίπεδα του φαρμάκου αναφέρονται σε μονάδες ng/ml ή µg/L, ενώ η μέγιστη δόση του φαρμάκου επιτυγχάνεται περίπου 2 ώρες μετά από την κατάποσή του και αριθμητικά κυμαίνεται από 120 μέχρι και 375 ng/ml. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι από την δοκιμασία Anti-Xa δεν είναι δυνατή η διάκριση ανάμεσα στους διαφορετικούς αναστολείς του παράγοντα Xa και για το λόγο αυτό δεν προτείνεται να εφαρμόζεται όταν υπάρχουν δύο αναστολείς του παράγοντα στο αίμα. Τέτοιες είναι οι περιπτώσεις κατά τη γεφύρωση της θεραπείας του ασθενή, όταν χορηγούνται για παράδειγμα ταυτόχρονα ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και Rivaroxaban (Von Hom, 2022).

6.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΤΟΥ D ΔΙΜΕΡΟΥΣ

Το D-διμερές είναι ένα θραύσμα που δημιουργείται όταν η πλασμίνη διασπά το ινώδες για να διαλύσει τους θρόμβους. Περιλαμβάνει δύο περιοχές ινώδους D που διασυνδέθηκαν από

τον παράγοντα XIII κατά τη διάρκεια του σχηματισμού θρόμβου. Αυτό το θραύσμα έχει συγκεκριμένους επίτοπους που τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να στοχεύσουν σε προσδιορισμούς D-διμερών για να επαληθεύσουν ότι ο καταρράκτης πήξης διατηρεί την ικανότητα να δημιουργεί θρομβίνη. Οι αναλύσεις D-διμερών, οι οποίες διαγιγνώσκουν VTE, έχουν διαφορετικά αντισώματα, μεθόδους σύλληψης, απαιτούμενα όργανα και πρότυπα βαθμονόμησης. Αυτές οι διαφορές επηρεάζουν σημαντικά τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των αναλύσεων (Linkins, 2017).

Υπάρχουν διάφορα είδη δοκιμών D-διμερών, οι οποίες περιλαμβάνουν δοκιμές ανοσοπροσροφητικού ενζύμου (ELISA), δοκιμές ανοσοφθορισμού συνδεδεμένου με ένζυμο (ELFA), ανοσοθολυσμομετρικές δοκιμές ενισχυμένες με λατέξ και προσδιορισμούς σημείου φροντίδας ολικού αίματος. Το ELISA είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο τεστ, αλλά απαιτεί μεγάλη προσπάθεια. Οι ανοσοθολυσμομετρικές αναλύσεις ELFA και ενισχυμένες με λατέξ είναι πλήρως αυτοματοποιημένες, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένες. Οι αναλύσεις σημείου φροντίδας ολικού αίματος μπορούν να γίνουν δίπλα στο κρεβάτι, αλλά είναι λιγότερο ευαίσθητες (Weitz, 2017).

Η ακρίβεια των δοκιμών D-dimer εξαρτάται από τον τύπο της εξέτασης και την πιθανότητα ένα άτομο να έχει VTE. Η υψηλή ευαισθησία είναι ζωτικής σημασίας για την εξάλειψη της πιθανότητας VTE, ενώ η υψηλή ειδικότητα είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση μιας διάγνωσης VTE. Το όριο D-dimer για τη διάγνωση της VTE μπορεί να προσαρμοστεί με βάση την ηλικία και την πιθανότητα εμφάνισης VTE πριν από τη δοκιμή. Η χρήση της δοκιμής D-dimer μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση ασθενών με απρόκλητη VTE όταν αποφασίζουν εάν θα συνεχίσουν ή θα διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας. Οι ασθενείς με αρνητικό τεστ D-dimer διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπιάζουσας VTE και μπορεί να μην χρειάζονται περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή (Weitz, 2017).

7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ο προτεινόμενος εργαστηριακός δείκτης για τον έλεγχο των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι η χρήση του PT/INR. Επιθυμητή είναι η εξατομίκευση της αγωγής ανάλογα με την νόσο και τα αποτελέσματα της εργαστηριακής διερεύνησης του ασθενούς. Στην περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής και την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου τα επίπεδα στόχος είναι INR:2-2,5 ενώ σε περίπτωση μηχανικής βαλβίδας(εξαρτάται από τον τύπο της βαλβίδας)τα επιθυμητά επίπεδα INR θα πρέπει να είναι ανώτερα. Σημαντική παράμετρο αποτελεί ο θρομβωτικός κίνδυνος του ασθενούς. Σε ότι αφορά την παρακολούθηση της θεραπείας με κλασσική ηπαρίνη (UFH) χρησιμοποιείται η μέτρηση του APTT.Ως θεραπευτικό εύρος ορίζεται η τιμή 1,5 έως και 2,5 φορές της υψηλότερης τιμής του φυσιολογικού APTT. Σε περίπτωση που η τιμή του επηρεάζεται από άλλα χορηγούμενα φάρμακα πλην της αντιπηκτικής αγωγής τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης η Αντι-Χα δραστηριότητα. Στην περίπτωση χορήγησης LMWH σημαντικό είναι να λάβουμε υπόψην το σωματικό βάρος του ασθενούς (ελλιποβαρής ή παχύσαρκος), την νεφρική κάθαρση και την περίπτωση εγκυμοσύνης. Η χρήση της Αντι-Χα δραστηριότητας είναι η προτεινόμενη μέθοδος παρακολούθησης.Ως θεραπευτική δόση θεωρείται η τιμή από 0,6-1,2 IU/ml και ως προφυλακτική δόση θεωρείται η τιμή από 0,2-0,4 IU/ml. Απαραίτητη είναι η εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής στα παιδιά και τα νεογνά. Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των DOACS είναι ότι δεν χρήζουν εργαστηριακής παρακολούθησης κατά την χορήγησή τους. Ωστόσο έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου έχει ένδειξη η εργαστηριακή τους παρακολούθηση. Τα DOACS απεκκρίνονται εν μέρη από τους νεφρούς και εν μέρη από το ήπαρ. Γι' αυτό το λόγο ο επηρεασμός της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχεται κατά διαστήματα για να διασφαλίζεται η ενδεδειγμένη συγκέντρωση της αντιπηκτικής αγωγής στο πλάσμα του αίματος. Συγκεντρώσεις χαμηλότερες ή υψηλότερες του φαρμάκου μπορεί να προκαλέουν θρομβωτικά ή αιμορραγικά συμβάματα αντίστοιχα. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί σε περιπτώσεις ασθενών που υπό αντιπηκτική αγωγή εμφανίζουν θρόμβωση εκ νέου. Τότε ο εργαστηριακός έλεγχος είναι επιτακτικός για την αναπροσαρμογή του δοσολογικού σχήματος ή και την αλλαγή του αντιπηκτικού φαρμάκου. Σημαντικό είναι να

γνωρίζουμε σε περιπτώσεις προγραμματισμένης αλλά και επείγουσας χειρουργικής παρέμβασης τα επίπεδα του φαρμάκου την δεδομένη στιγμή έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η προσαρμογή ή η αντιστροφή της δράσης του. Τέλος η συμμόρφωση του ασθενούς υπό την αντιπηκτική αγωγή παίζει καθοριστικό ρόλο για την αποφυγή υπέρ ή υπό δοσολογίας.

8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

8.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΝ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

8.1.1 ΜΕΛΕΤΗ GRAVITAS

Η κλινική μελέτη με τα αρχικά GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay—Impact on Thrombosis And Safety) ήταν μια τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή με διπλή τυφλοποίηση και είχε σα στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της υψηλής δόσης κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με την τυπική δόση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία μετά από PCI. Η δοκιμή περιελάμβανε 2214 ασθενείς που εμφάνισαν υψηλή αντιδραστικότητα 12 έως 24 ώρες μετά την PCI με στεντ και χρησιμοποίησε δεδομένα από 83 κέντρα στη Βόρεια Αμερική από τον Ιούλιο του 2008 έως τον Απρίλιο του 2010. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έλαβαν είτε υψηλή δόση κλοπιδογρέλης (αρχική δόση 600 mg , ακολουθούμενη από 150 mg ημερησίως) ή τυπική δόση κλοπιδογρέλης (χωρίς πρόσθετη δόση εφόδου, μόνο 75 mg ημερησίως) για συνολική διάρκεια 6 μηνών (Price, 2011).

Το κύριο μέτρο έκβασης που μετρήθηκε ήταν η εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο καρδιακό επεισόδιο. Το κύριο μέτρο έκβασης σε σχέση με τις παρενέργειες ήταν η εμφάνιση σοβαρής ή μέτριας αιμορραγίας σύμφωνα με τον ορισμό που παρέχεται από την Παγκόσμια Χρήση της Στρεπτοκινάσης και του t-PA για Αποφραγμένες Στεφανιαίες Αρτηρίες (GUSTO). Ένα άλλο σημαντικό μέτρο έκβασης της μελέτης ήταν το ποσοστό σταθερά υψηλής αντιδραστικότητας στη θεραπεία μετά από 30 ημέρες. Στους 6 μήνες, το πρωτεύον μέτρο έκβασης εμφανίστηκε σε 25 από τους 1109 ασθενείς (2,3%) που λάμβαναν υψηλή δόση κλοπιδογρέλης, ενώ εμφανίστηκε σε 25 από τους 1105 ασθενείς (2,3%) που λάμβαναν τυπική δόση κλοπιδογρέλης . Το σχήμα υψηλής δόσης δεν οδήγησε σε αυξημένη εμφάνιση σοβαρής ή μέτριας αιμορραγίας. Σε σύγκριση με την τυπική δόση κλοπιδογρέλης, η

υψηλή δόση κλοπιδογρέλης οδήγησε σε απόλυτη μείωση κατά 22% στο ποσοστό υψηλής αντιδραστικότητας κατά τη θεραπεία μετά από 30 ημέρες. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η χρήση υψηλής δόσης κλοπιδογρέλης δεν μείωσε την εμφάνιση θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θρόμβωση στεντ μεταξύ ασθενών με υψηλή αντιδραστικότητα κατά τη θεραπεία μετά από PCI με στεντ (Price, 2011).

8.1.2 Μελέτη TRIGGER-PCI

Η μελέτη TRIGGER-PCI ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή που στόχευε στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της επίδρασης στα αιμοπετάλια της πρασουγρέλης και της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που είχαν υψηλά επίπεδα αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων μετά από υποβολή σε PCI, με τουλάχιστον ένα στεντ. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σταθερή ως προς την εξέλιξή της, οι οποίοι είχαν υψηλά επίπεδα αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων (μετρούμενα ως μεγαλύτερα από 208 μονάδες αντίδρασης P2Y12 [PRU] χρησιμοποιώντας τη δοκιμή VerifyNow) μετά τη διαδικασία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδα που έλαβε πρασουγρέλη 10 mg ημερησίως ή κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως και η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων τους μετρήθηκε ξανά στους 3 και 6 μήνες ενώ λάμβαναν την χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή (Trenk, 2012).

Η μελέτη ολοκληρώθηκε νωρίς επειδή ο αναμενόμενος αριθμός εμφανίσεων πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ήταν χαμηλότερος από τον αναμενόμενο. Μεταξύ των 212 ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη, η PRU (μονάδα αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων) μειώθηκε από ένα διάμεσο εύρος 245 (225 έως 273) στην αρχή σε 80 (42 έως 124) μετά από 3 μήνες. Συγκριτικά, μεταξύ των 211 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη, η PRU μειώθηκε από ένα εύρος 249 (225 μέχρι 277) σε 241 (194 έως 275). Αυτό υποδηλώνει ότι η αλλαγή από κλοπιδογρέλη σε πρασουγρέλη ανέστειλε αποτελεσματικά τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ισχαιμικών συμβάντων σε σταθερούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε PCI, η κλινική σημασία της μελέτης ήταν περιορισμένη (Trenk, 2012).

8.1.3 ΜΕΛΕΤΗ ARCTIC

Η μελέτη ARCTIC, η οποία ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, είχε ως στόχο να αξιολογήσει την προγνωστική σημασία της αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη λήψη θεραπείας με ασπιρίνη ή/και θειενοπυριδίνη, καθώς και την αιτιολόγηση της προσαρμοσμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Αυτή η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε PCI. Στη μελέτη συμμετείχαν 2440 ασθενείς που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία ομάδα υποβλήθηκε σε δοκιμασία ελέγχου της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, ενώ η άλλη ομάδα έλαβε τυπική θεραπεία χωρίς έλεγχο λειτουργικότητας αιμοπεταλίων. Η μελέτη ανακάλυψε ότι η εμφάνιση αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασπιρίνη είναι σπάνια και μπορεί να επιλυθεί με τη χορήγηση μιας επιπλέον δόσης ασπιρίνης. Από την άλλη πλευρά, η εμφάνιση υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοπιδογρέλη ήταν συχνή και μπορούσε να ελεγχθεί με τη χορήγηση μιας επιπλέον δόσης κλοπιδογρέλης ή πρασουγρέλης, καθώς και με την αναστολή της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (Elmahdy, 2013).

Η προσπάθεια να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της αναστολής των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν καλά στην κλοπιδογρέλη ήταν ανεπιτυχής όταν χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις κλοπιδογρέλης ή πρασουγρέλης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν για αυτούς τους ασθενείς όταν χρησιμοποιήθηκε η αναστολή της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Η μελέτη δεν παρατήρησε καμία αξιοσημείωτη διαφορά στην εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων. Η εμφάνιση μικρών αιμορραγικών συμβάντων ήταν επίσης παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνεπώς, η μελέτη διαπίστωσε ότι ο δείκτης κινδύνου έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην καθοδήγηση των αποφάσεων θεραπείας (Elmahdy, 2013).

8.1.4 ΜΕΛΕΤΗ ANTARTIC

Η μελέτη ANTARTIC αξιολόγησε μέσω μιας κλινικής δοκιμής την αποτελεσματικότητα της παρακολούθησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και της προσαρμογής της θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς που είχαν λάβει στεφανιαία ενδοπρόθεση για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στη μελέτη συμμετείχαν 877 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία είτε σε ομάδα που έλαβε θεραπεία με

πρασουγγρέλης από το στόμα με παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας ή σε ομάδα έλαβε την ίδια δοσολογία φαρμάκου χωρίς όμως παρακολούθηση και προσαρμογή της θεραπείας (Cayla, 2016).

Το βασικό μέτρο έκβασης της μελέτης ήταν ένας συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, θρόμβωσης στεντ, επείγουσας επαναγγείωσης και αιμορραγικών επιπλοκών μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η προσαρμογή της θεραπείας με βάση την παρακολούθηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν ενίσχυσε την κλινική έκβαση για ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία στεντ για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Η μελέτη διαπίστωσε ότι ο έλεγχος της λειτουργίας των αιμοπεταλίων εξακολουθεί να χρησιμοποιείται από πολλούς παρόχους υγειονομικής περίθαλψης ενώ και οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συνεχίζουν να υποστηρίζουν τη χρήση του σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, αυτή η μελέτη συμπεραίνει ότι οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία (Cayla, 2016).

8.1.5 MEΛΕΤΗ ISAR-ASPI

Η μελέτη "Results of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-ASpirin and Platelet Inhibition (ISAR-ASPI)" εξέτασε τη σύνδεση μεταξύ της υψηλής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με ασπιρίνη και της πιθανότητας επαναστένωσης μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Η έρευνα διεξήχθη σε άτομα με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε PCI με στεντ. Η μελέτη ανακάλυψε ότι δεν υπήρχαν υψηλότερες πιθανότητες αγγειογραφικής επαναστένωσης ή κλινικής επαναστένωσης ένα χρόνο μετά την PCI στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ασπιρίνη, σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που δεν έλαβε θεραπεία με ασπιρίνη. Σε σχέση με τη δοκιμασία λειτουργικότητας αιμοπεταλίων, η μελέτη χρησιμοποίησε τη δοκιμή συσώρευσης αιμοπεταλίων από αραχιδονικό οξύ και τη διφωσφορική αδενοσίνη χρησιμοποιώντας ένα συσσωρευτή σύνθετης αντίστασης που ονομάζεται αναλυτής πολλαπλών πλακών. Αυτό το συμπέρασμα είχε ιδιαίτερη σημασία καθώς υπονοεί ότι το HAPR μπορεί να μην αποτελεί σημαντικό κίνδυνο επαναστένωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI (Mayer, 2023).

8.2 ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

8.2.1 ΜΕΛΕΤΗ EFFICIENT

Η μελέτη "The EFFECT of high-dose Clopidogrel treatment in ασθενείς με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη (The EFFICIENT Trial)" αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της συνέχισης της θεραπείας υψηλής δόσης με κλοπιδογρέλη στην εμφάνιση MACCE (Κύρια ανεπιθύμητα καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια) σε ασθενείς με αντίσταση στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική PCI. Η μελέτη περιελάμβανε 192 ασθενείς, με 98 συμμετέχοντες που δεν είχαν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη ως ομάδα ελέγχου (Ομάδα 1) και έλαβαν 75 mg/ημέρα κλοπιδογρέλη για 1 μήνα (Ari, 2012).

Ενενήντα τέσσερις ασθενείς που εμφάνισαν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες μέσω μιας τυχαίας διαδικασίας. Η ομάδα 2 αποτελούνταν από 47 ασθενείς που έλαβαν μια τυπική δόση 75 mg/ημέρα για συνέχιση της θεραπείας, ενώ η ομάδα 3 περιελάμβανε 47 ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση 150 mg/ημέρα για ημερήσια συνεχιζόμενη θεραπεία, ενώ και οι δύο ομάδες είχαν συνολική διάρκεια θεραπείας ενός μήνα. Η αξιολόγηση της αντοχής στην κλοπιδογρέλη διεξήχθη χρησιμοποιώντας τη δοκιμή VerifyNow P2Y12, όπου οι ασθενείς με τιμή αναστολής των αιμοπεταλίων κάτω του 40% κατηγοριοποιήθηκαν ως ανθεκτικοί. Κατά τη διάρκεια της βμηνης παρακολούθησης για το MACCE, το ποσοστό συμβάντος στην Ομάδα 2 ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τις δύο ομάδες 1 και 3. Ωστόσο, το συνολικό ποσοστό αιμορραγίας ήταν παρόμοιο σε όλες τις ομάδες, καθώς και το ποσοστό NACE (Καθαρά Ανεπιθύμητα Καρδιακά Συμβάντα). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συνέχιση της θεραπείας με κλοπιδογρέλη υψηλής δόσης είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη του MACCE σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντοχή στην κλοπιδογρέλη μετά από εκλεκτική PCI (Ari, 2012).

Η μελέτη εξετάζει επίσης την κλινική αποτελεσματικότητα του συστήματος VerifyNow στην αξιολόγηση της αντοχής στην κλοπιδογρέλη και συμπεραίνει συνοπτικά ότι οι δοκιμασίες λειτουργικότητας αιμοπεταλίων μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστους δείκτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής, ειδικά στην περίπτωση της κλοπιδογρέλης (Ari, 2012).

8.2.2 ΜΕΛΕΤΗ ADAPT-DES

Το μητρώο ADAPT-DES είναι ένα σημαντικό διεθνές μητρώο που εξετάζει ειδικά ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει τη σύνδεση μεταξύ της αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εμφάνισης θρόμβωσης στεντ. Συνολικά 8.575 ασθενείς που είχαν λάβει επιτυχή PCI με μη πειραματικά στεντ με έκλυση φαρμάκου και δεν παρουσίασαν επιπλοκές εγγράφηκαν στο μητρώο. Αυτοί οι ασθενείς στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν για 30 ημέρες, με πρωταρχικό στόχο της μελέτης να παρατηρηθούν τυχόν περιστατικά θρόμβωσης στεντ (σίγουρη ή πιθανή) εντός αυτού του χρονικού πλαισίου. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελούμενη από ασπιρίνη και θειονοπυριδίνη και επιτρεπόταν η χρήση αναστολέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, αλλά ήταν απαραίτητη μια περίοδος απομάκρυνσης του φαρμάκου από τον οργανισμό του ασθενή μετά τη χρήση του. Η μελέτη συμπέρανε ότι υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος θρόμβωσης στεντ όταν υπάρχει υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία. Η ανάλυση VerifyNow P2Y12 χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Αυτή η μελέτη τονίζει τη σημασία της παρακολούθησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν στεντ με έκλυση φαρμάκου κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (Stone, 2011).

8.2.3 ΜΕΛΕΤΗ TROPICAL – AS .

Η κλινική δοκιμή TROPICAL-AS είχε ως στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μείωσης της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έγκαιρα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI. Η κλινική δοκιμή TROPICAL-ACS, διεξήχθη σε 33 τοποθεσίες στην Ευρώπη και περιελάμβανε 2610 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε την τυπική θεραπεία με πρασουγρέλη για 12 μήνες (ομάδα ελέγχου) είτε ένα θεραπευτικό σχήμα σταδιακής μείωσης καθοδηγούμενο από έλεγχο της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (1 εβδομάδα πρασουγρέλης ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα κλοπιδογρέλης και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης είτε με κλοπιδογρέλη είτε με πρασουγρέλη ξεκινώντας από την ημέρα 14 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο). Η ομάδα παρέμβασης ονομάζεται από τους συγγραφείς και ομάδα καθοδηγούμενης αποκλιμάκωσης θεραπείας. Ο κύριος στόχος της δοκιμής ήταν να προσδιοριστεί το κλινικό όφελος, το οποίο ορίστηκε ως ένας συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου,

εγκεφαλικού επεισοδίου ή αιμορραγίας βαθμού 2 ή υψηλότερου με βάση τα κριτήρια του Bleeding Academic Research Consortium (BARC) μετά από 1 έτος από την έναρξη της δοκιμής. Η δοκιμή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καθοδηγούμενη αποκλιμάκωση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ήταν εξίσου αποτελεσματική με την τυπική θεραπεία με πρασουγρέλη όσον αφορά το καθαρό κλινικό όφελος (Sibbing, 2017).

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η αποκλιμάκωση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας από πρασουγρέλη σε κλοπιδογρέλη, καθοδηγούμενη από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική στρατηγική για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε PCI. Αυτή η προσέγγιση έχει τη δυνατότητα να μειώσει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ενώ εξακολουθεί να παρέχει το όφελος της πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επίσης τονίζει τη χρησιμότητα των δοκιμασιών που εξετάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σαν δεδομένα που βοηθούν την καθοδήγηση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου (Sibbing, 2017).

8.2.4 ΜΕΛΕΤΗ POBA-SWITCH

Η μελέτη “POBA SWITCH”, παρουσιάζει ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αλλαγής φαρμάκου για από πρασουγρέλη σε κλοπιδογρέλη μια οξεία θεραπεία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη περιελάμβανε 20 ασθενείς που είχαν πολύ χαμηλή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων ενώ λάμβαναν Prasugrel 10 mg ένα μήνα μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης θεραπεία με ασπιρίνη 75 mg και στατίνες. Η μελέτη ανακάλυψε ότι η αλλαγή της θεραπείας των ατόμων που ανταποκρίνονται σε μεγάλο βαθμό στην πρασουγρέλη, σύμφωνα με τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων τους, σε κλοπιδογρέλη οδηγεί σε επαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων σε αρκετά μεγάλο ποσοστό. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση μπορεί να είναι ευεργετική για την πρόληψη της αιμορραγίας κατά τη χρήση νέων αναστολέων P2Y₁₂. Η μελέτη δείχνει επίσης ότι οι ασθενείς με πολύ χαμηλή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων που λαμβάνουν πρασουγρέλη 10 mg μπορεί να μπορούν να χρησιμοποιήσουν θεραπεία συντήρησης χαμηλότερης δόσης 5 mg (Deharo, 2013).

Μετά την αλλαγή σε κλοπιδογρέλη, ο μέσος όρος PRI VASP ήταν $37,8 \pm 15,6\%$, το οποίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με όταν οι ασθενείς έπαιρναν Prasugrel.

Ενενήντα τοις εκατό των ασθενών είχαν ικανοποιητική αντίδραση στο Clopidogrel με PRI VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) που κυμαινόταν από 10% έως 50%. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιδιαίτερα χαμηλή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων και μόνο το 10% εμφάνισε υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων ενώ λάμβανε κλοπιδογρέλη. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ενός μήνα, ενώ οι ασθενείς έπαιρναν κλοπιδογρέλη. Συνεπώς η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε την αξία της μετάβασης από τη θεραπεία με πρασουγρέλη σε κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με πολύ υψηλή αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων αφού μειώνεται το ρίσκο για την εμφάνιση αιμορραγιών (Degaro, 2013).

8.2.5 ΜΕΛΕΤΗ TARGET-CABG

Η μελέτη TARGET-CABG εισάγει μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο για τη μείωση της αιμορραγίας και του χρόνου αναμονής σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG - Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Στη μελέτη συμμετείχαν 180 ασθενείς που έπαιρναν ασπιρίνη με ή χωρίς κλοπιδογρέλη και υποβάλλονταν στην πρώτη εκλεκτική χειρουργική επέμβαση CABG. Είναι γνωστό ότι η αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης ποικίλλει σε σημαντικό βαθμό ανάμεσα στους ασθενείς και είναι ασήμαντη στο 30% περίπου των ασθενών που τη λαμβάνουν σαν αντιπηκτική αγωγή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επέμβασης (Mahla, 2012).

Η μελέτη χρησιμοποίησε τη δοκιμή της λειτουργικότητας αιμοπεταλίων για να αξιολογήσει πώς ανταποκρίθηκαν οι ασθενείς στην κλοπιδογρέλη και χρησιμοποίησε τα αποτελέσματα για να καθορίσει το βέλτιστο χρόνο για να υποβληθούν οι ασθενείς σε CABG. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η μέτρηση της ποσότητας του υγρού που παροχετεύεται από τους θωρακικούς σωλήνες εντός 24 ωρών, ενώ ο δευτερεύων στόχος ήταν η μέτρηση του αριθμού των απαραίτητων μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι η χρήση προεγχειρητικού ελέγχου που βασίζεται σε δοκιμή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων οδήγησε σε παρόμοια επίπεδα αιμορραγίας όπως παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει κλοπιδογρέλη στο παρελθόν, και επίσης οδήγησε σε μικρότερη περίοδο αναμονής σε σύγκριση με τις τρέχουσες οδηγίες. Όσον αφορά τη θεραπεία με ασπιρίνη, αυτή διατηρήθηκε μέχρι την προηγούμενη ημέρα της επέμβασης. Στην περίπτωση ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη για οξεία στεφανιαία σύνδρομο, η θεραπεία

συνεχίστηκε μέχρι το χειρουργείο. Η χορήγηση θεραπείας με αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa (συγκεκριμένα επιφιμιπατίδη) διακόπηκε τουλάχιστον 4 ώρες πριν από το χειρουργείο (Mahla, 2012).

Συμπερασματικά, η μελέτη αναφέρει ότι η χρήση του ελέγχου της λειτουργίας των αιμοπεταλίων για τον προσδιορισμό του καταλληλότερου χρόνου για CABG σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη εμφανίζει δυνατότητα μείωσης της αιμορραγίας και του χρόνου αναμονής. Ωστόσο, απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα και να καθοριστεί η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για περιεγχειρητική φροντίδα (Mahla, 2012).

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επαγγελματίες υγείας χρησιμοποιούν εργαστηριακές εξετάσεις για να παρακολουθούν τη θεραπεία και να αξιολογούν την αντιπηκτική δράση των παρεντερικών, ενδοφλέβιων και από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στην κλινική πράξη. Αυτές οι εξετάσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς λαμβάνουν ασφαλή και αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία. Δύο είναι οι βασικές κατηγορίες εργαστηριακών δοκιμών, οι δοκιμές που σανιχνεύουν την αντιαιμοπεταλική θεραπεία και οι δοκιμές που στιάζουν στην αντιθρομβωτική θεραπεία. Οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να χρησιμοποιήσουν εργαστηριακές εξετάσεις για να τροποποιήσουν τη δοσολογία των αντιπηκτικών φαρμάκων για να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς λαμβάνουν την πιο κατάλληλη δόση για την κατάστασή τους, η οποία είναι απαραίτητη για την πρόληψη απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή πήξης. Αν και ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις έχουν μειονεκτήματα, όπως η ακατάλληλη εξέταση TT για παρακολούθηση θεραπείας που περιλαμβάνει άμεσους αναστολείς θρομβίνης, οι

επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν αυτούς τους περιορισμούς και να επιλέγουν κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις για τους ασθενείς τους.

Οι εργαστηριακές δοκιμές παρακολούθησης είναι ιδιαίτερα σημαντικές για ορισμένα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως αυτά που ανταγωνίζονται τη βιταμίνη Κ. Αυτό βοηθά να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς δεν διατρέχουν κίνδυνο πήξης ή αιμορραγίας και ότι λαμβάνουν τη σωστή ποσότητα του φαρμάκου. Συμπερασματικά, είναι επιτακτική η διεξαγωγή κατάλληλων εργαστηριακών εξετάσεων για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αναγνωρίζουν τους περιορισμούς ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων και να διασφαλίζουν τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση για συγκεκριμένα αντιπηκτικά φάρμακα για την πρόληψη αιμορραγιών ή θρόμβων. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στην επιλογή της κατάλληλης εργαστηριακής εξέτασης για τους ασθενείς τους.

10.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adeoye, O., Sucharew, H., Khoury, J., Vagal, A., Schmit, P. A., Ewing, I., Levine, S. R., Demel, S., Eckerle, B., & Katz, B. (2015). Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial. *Stroke*, 46(9), 2529–2533.
- Aleil, B., Ravanat, C., Cazenave, J., Rochoux, G., Heitz, A., & Gachet, C. (2005). Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(1), 85–92.
- Alessi, M.-C., Sié, P., & Payrastre, B. (2020). Strengths and weaknesses of light transmission aggregometry in diagnosing hereditary platelet function disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 763.
- Allahham, M., Lerman, A., Atar, D., & Birnbaum, Y. (2021). Why not dipyridamole: A review of current guidelines and re-evaluation of utility in the modern era. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1–8.
- Althaus, K., Zieger, B., Bakchoul, T., & Jurk, K. (2019). Standardization of light transmission aggregometry for diagnosis of platelet disorders: An inter-laboratory external quality assessment. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(07), 1154–1161.
- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey Jr, D. E., Ganiats, T. G., Holmes Jr, D. R., Jaffe, A. S., Jneid, H., Kelly, R. F., & Kontos, M. C. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 130(25), 2354–2394.
- Angiolillo, D. J., & Capranzano, P. (2008). Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *American Heart Journal*, 156(2), 10S-15S.
- Ari, H., Ozkan, H., Karacinar, A., Ari, S., Koca, V., & Bozat, T. (2012). The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *International Journal of Cardiology*, 157(3), 374–380.
- Authors/Task Force Members, Hamm, C. W., Bassand, J.-P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., & Gielen, S. (2011). 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). *European Heart Journal*, 32(23), 2999–3054.
- Babin, J. L., Traylor, K. L., & Witt, D. M. (2017). *Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux*. 43(03), 261–269.
- Bacchus, F., & Schulman, S. (2015). Clinical experience with the new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(3), 513–519.
- Baker, W. L., & White, C. M. (2009). Role of prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor antagonist, in the management of acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 9, 213–229.
- Bedjaoui, A., Benkhedda, S., Sediki, S., Allal, K., Belhadi, C. E., Azaza, A., Mekarnia, A., Lounes, M. S., Monsuez, J.-J., & Kara, M. (2019). Intracoronary or intravenous abciximab after aspiration thrombectomy in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Journal of Africa*, 30(1), 45–51.
- Bélanger, J.-C., Bandeira Ferreira, F. L., Welman, M., Boulahya, R., Tanguay, J.-F., YF So, D., & Lordkipanidzé, M. (2020). Head-to-Head Comparison of Consensus-Recommended Platelet Function Tests to Assess P2Y₁₂ Inhibition—Insights for Multi-Center Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 332.
- Born, G., & Patrono, C. (2006). Antiplatelet drugs. *British Journal of Pharmacology*, 147(Suppl 1), S241.
- Bret, V.-E., Pougault, B., Guy, A., Castet, S., Huguenin, Y., Pillois, X., James, C., & Fiore, M. (2019). Assessment of light transmission aggregometry on the routine coagulation analyzer Sysmex CS-2500 using CE-marked agonists from Hyphen Biomed. *Platelets*, 30(4), 540–542.
- Cai, Z., Cai, D., Wang, R., Wang, H., Yu, Z., Gao, F., Liu, Y., Kang, Y., & Wu, Z. (2021). Cost-effectiveness of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy for acute minor stroke and high-risk transient ischemic attack. *Scientific Reports*, 11(1), 7383.
- Capoor, M. N., Stonemetz, J. L., Baird, J. C., Ahmed, F. S., Awan, A., Birkenmaier, C., Inchiosa Jr, M. A., Magid, S. K., McGoldrick, K., & Molmenti, E. (2015). Prothrombin time and activated partial thromboplastin time testing: A comparative effectiveness study in a million-patient sample. *PloS One*, 10(8), e0133317.
- CAPRIE Steering Committee. (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*, 348(9038), 1329–1339.

- Cayla, G., Cuisset, T., Silvain, J., Leclercq, F., Manzo-Silberman, S., Saint-Etienne, C., Delarche, N., Bellemain-Appaix, A., Range, G., & El Mahmoud, R. (2016). Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): An open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet*, 388(10055), 2015–2022.
- Chan, N. C., Paikin, J. S., Hirsh, J., Lauw, M. N., Eikelboom, J. W., & Ginsberg, J. S. (2014). New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(05), 798–807.
- Chen, A., Stecker, E., & A. Warden, B. (2020). Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *Journal of the American Heart Association*, 9(13), e017559.
- Coukell, A. J., & Markham, A. (1997). Clopidogrel. *Drugs*, 54(5), 745–750.
- Czajka, P., Fitas, A., Jakubik, D., Eyileten, C., Gasecka, A., Wicik, Z., Siller-Matula, J. M., Filipiak, K. J., & Postula, M. (2021). MicroRNA as potential biomarkers of platelet function on antiplatelet therapy: A review. *Frontiers in Physiology*, 12, 498.
- Dale, B., Ginsberg, J., Johnston, M., Hirsh, J., Weitz, J., & Eikelboom, J. (2014). Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(11), 1810–1815.
- Deharo, P., Pons, C., Pankert, M., Bonnet, G., Quilici, J., Grosdidier, C., Beguin, S., Morange, P., Alessi, M.-C., & Bonnet, J.-L. (2013). Effectiveness of switching ‘hyper responders’ from Prasugrel to Clopidogrel after acute coronary syndrome: The POBA (Predictor of Bleeding with Antiplatelet drugs) SWITCH study. *International Journal of Cardiology*, 168(5), 5004–5005.
- Delgado, F., Oteros, R., Jimenez-Gomez, E., Rey, I. B., Bautista, M. D., & Moyano, R. V. (2019). Half bolus dose of intravenous abciximab is safe and effective in the setting of acute stroke endovascular treatment. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(2), 147–152.
- Depta, J. P., & Bhatt, D. L. (2015). New approaches to inhibiting platelets and coagulation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55, 373–397.
- Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D., Amato, M., Kitzmiller, J. P., Pepi, M., Tremoli, E., & Baldassarre, D. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*, 31(4), 193–203.
- Di Nisio, M., Middeldorp, S., & Büller, H. R. (2005). Direct thrombin inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 353(10), 1028–1040.

- Ding, L., & Peng, B. (2018). Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in the elderly for stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 25(10), 1276–1284.
- Douxflis, J., Ageno, W., Samama, C., Lessire, S., Ten Cate, H., Verhamme, P., Dogné, J., & Mullier, F. (2018). Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: A practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(2), 209–219.
- Elmahdy, M. F., & Antoniucci, D. (2013). ARCTIC: Additional proof against antiplatelet adjusted therapy. *Global Cardiology Science and Practice*, 2013(2), 17.
- Fareed, J., Thethi, I., & Hoppensteadt, D. (2012). Old versus new oral anticoagulants: Focus on pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 79–99.
- Favaloro, E. J., & Bonar, R. (2018). An update on quality control for the PFA-100/PFA-200. *Platelets*, 29(6), 622–627.
- Femia, E. A., Scavone, M., Lecchi, A., & Cattaneo, M. (2013). Effect of platelet count on platelet aggregation measured with impedance aggregometry (Multiplate™ analyzer) and with light transmission aggregometry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(12), 2193–2196.
- FitzGerald, G. A., Reilly, I., & Pedersen, A. K. (1985). The biochemical pharmacology of thromboxane synthase inhibition in man. *Circulation*, 72(6), 1194–1201.
- Fogelson, A. L., & Neeves, K. B. (2015). Fluid mechanics of blood clot formation. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 47, 377–403.
- Franchi, F., & Rollini, F. (2021). Genotype-guided antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Interventions*, 14(7), 751–753.
- Frelinger III, A. L. (2018). Using flow cytometry to monitor glycoprotein IIb-IIIa activation. *Platelets*, 29(7), 670–676.
- Freyenhofer, M. K., Bruno, V., Willheim, M., Hübl, W., Wojta, J., & Huber, K. (2012). Vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in patients on clopidogrel: Does standardisation matter? *Thrombosis and Haemostasis*, 107(03), 538–544.
- Gibson, C. M., Kirtane, A. J., Murphy, S. A., Rohrbeck, S., Menon, V., Lins, J., Kazziha, S., Rokos, I., Shammass, N. W., & Palabrica, T. M. (2006). Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *American Heart Journal*, 152(4), 668–675.

- Gong, J., Shang, J., Yu, H., Wan, Q., Su, D., Sun, Z., & Liu, G. (2020). Tirofiban for acute ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76, 475–481.
- Gorog, D. A., & Fuster, V. (2013). Platelet function tests in clinical cardiology: Unfulfilled expectations. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(21), 2115–2129.
- Gray, E., Hogwood, J., & Mulloy, B. (2012). The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Heparin-A Century of Progress*, 43–61.
- Gresele, P., Harrison, P., Gachet, C., Hayward, C., Kenny, D., Mezzano, D., Mumford, A., Nugent, D., Nurden, A., & Cattaneo, M. (2015). Diagnosis of inherited platelet function disorders: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(2), 314–322.
- Guo, S., Shen, S., Wang, J., Wang, H., Li, M., Liu, Y., Hou, F., Liao, Y., & Bin, J. (2015). Detection of high-risk atherosclerotic plaques with ultrasound molecular imaging of glycoprotein IIb/IIIa receptor on activated platelets. *Theranostics*, 5(4), 418.
- Hao, C., Sun, M., Wang, H., Zhang, L., & Wang, W. (2019). Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 163, 21–39.
- Harenberg, J. (1998). Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Medicinal Research Reviews*, 18(1), 1–20.
- Harrison, P. (2005). Platelet function analysis. *Blood Reviews*, 19(2), 111–123.
- Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. O. (2015). Anticoagulation drug therapy: A review. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 11.
- Hylek, E. M. (2013). Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: Implications, challenges, and strategies for improvement. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 35, 333–335.
- Ignjatovic, V. (2013). Prothrombin time/international normalized ratio. *Haemostasis: Methods and Protocols*, 121–129.
- Jacobson, K. A., & Boeynaems, J.-M. (2010). P2Y nucleotide receptors: Promise of therapeutic applications. *Drug Discovery Today*, 15(13–14), 570–578.
- Jeong, Y.-H., Bliden, K. P., Antonino, M. J., Park, K.-S., Tantry, U. S., & Gurbel, P. A. (2012). Usefulness of the VerifyNow P2Y12 assay to evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel therapies. *American Heart Journal*, 164(1), 35–42.

- Jiang, X., Liu, X., Liu, X., Wu, X., Jose, P. A., Liu, M., & Yang, Z. (2020). Low-dose aspirin treatment attenuates male rat salt-sensitive hypertension via platelet cyclooxygenase 1 and complement cascade pathway. *Journal of the American Heart Association*, 9(1), e013470.
- Kherallah, R. Y., Khawaja, M., Olson, M., Angiolillo, D., & Birnbaum, Y. (2022). Cilostazol: A review of basic mechanisms and clinical uses. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1–16.
- Kiran, G. R. (2021). *Management of Pulmonary Thromboembolism*.
- Kosoglou, T., Statkevich, P., Kumar, B., Xuan, F., Schiller, J. E., Johnson-Levonas, A. O., Young, S., & Cutler, D. L. (2013). The effect of multiple doses of ketoconazole or rifampin on the single-and multiple-dose pharmacokinetics of vorapaxar. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(5), 540–549.
- Krammer, T. L., Mayr, M., & Hackl, M. (2020). MicroRNAs as promising biomarkers of platelet activity in antiplatelet therapy monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3477.
- Laposata, M., Green, D., Van Cott, E. M., Barrowcliffe, T. W., Goodnight, S. H., & Sosolik, R. C. (1998). College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 122(9), 799–807.
- Leclerc, J. R. (2002). Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: Lessons learned from clinical trials and future directions. *Critical Care Medicine*, 30(5), S332–S340.
- Leentjens, J., Peters, M., Esselink, A. C., Smulders, Y., & Kramers, C. (2017). Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: Thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(11), 2356–2366.
- Lever, R., Mulloy, B., & Page, C. P. (2012). *Heparin-a century of progress* (Vol. 207). Springer Science & Business Media.
- Levy, J. H., Szlam, F., Wolberg, A. S., & Winkler, A. (2014). Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: A review of the literature and current guidelines for testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(3), 453–477.
- Ling, L., Liao, J., Niu, Q., Wang, X., Jia, J., Zuo, C., Jiang, H., & Zhou, J. (2017). Evaluation of an automated light transmission aggregometry. *Platelets*, 28(7), 712–719.
- Linkins, L., & Takach Lapner, S. (2017). Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *International Journal of Laboratory Hematology*, 39, 98–103.
- Loizou, E., Mayhew, D., Martlew, V., & Murthy, B. (2018). Implications of deranged activated partial thromboplastin time for anaesthesia and surgery. *Anaesthesia*, 73(12), 1557–1563.

- Lokhandwala, J. O., Best, P. J., Butterfield, J. H., Skelding, K. A., Scott, T., Blankenship, J. C., Buckley, J. W., & Berger, P. B. (2009). Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2(4), 348–351.
- Macchi, L., Sorel, N., & Christiaens, L. (2006). Aspirin resistance: Definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Current Pharmaceutical Design*, 12(2), 251–258.
- Macielak, S., Burcham, P., Whitson, B., Abdel-Rasoul, M., & Rozycki, A. (2019). Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Perfusion*, 34(8), 671–678.
- Magnani, H. (2010). A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent haemodialysis. *Thrombosis Research*, 125(4), e171–e176.
- Mahla, E., Suarez, T. A., Bliden, K. P., Rehak, P., Metzler, H., Sequeira, A. J., Cho, P., Sell, J., Fan, J., & Antonino, M. J. (2012). Platelet Function Measurement–Based Strategy to Reduce Bleeding and Waiting Time in Clopidogrel-Treated Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(2), 261–269.
- Malinin, A., Pokov, A., Swaim, L., Kotob, M., & Serebruany, V. (2006). Validation of a VerifyNow-P2Y12 cartridge for monitoring platelet inhibition with clopidogrel. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 28(5), 315–322.
- Manolis, A. S., Tzeis, S., Andrikopoulos, G., Koulouris, S., & Melita, H. (2005). Aspirin and clopidogrel: A sweeping combination in cardiology. *Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents*, 3(3), 203–219.
- Matías-Guiu, J., Ferro, J. M., Alvarez-Sabín, J., Torres, F., Jiménez, M. D., Lago, A., & Melo, T. (2003). 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*, 34(4), 840–848.
- McKinnon, K. M. (2018). Flow cytometry: An overview. *Current Protocols in Immunology*, 120(1), 5–1.
- Mega, J. L., & Simon, T. (2015). Pharmacology of antithrombotic drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet*, 386(9990), 281–291.
- Mehta, A. Y., Jin, Y., & Desai, U. R. (2014). An update on recent patents on thrombin inhibitors (2010–2013). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(1), 47–67.

- Messerschmidt, C., & Friedman, R. J. (2015). Clinical experience with novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective hip and knee arthroplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(4), 771–778.
- Middeldorp, S., Prins, M. H., & Hutten, B. A. (2014). Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8.
- Morales-Ponce, F. J., Lozano-Cid, F. J., Martinez-Romero, P., Gonzalez-Perez, P., Sanchez-Brotons, J. A., Diaz-Torres, I., Rodriguez-Yanez, J. C., Caro-Mateo, P., & Serrador-Frutos, A. M. (2019). Intracoronary tenecteplase versus abciximab as adjunctive treatment during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior myocardial infarction. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 14(16), 1668–1675.
- Mulder, M., Fawzy, I., & Lancé, M. (2018). ECMO and anticoagulation: A comprehensive review. *Neth J Crit Care*, 26(1), 6–13.
- Mulloy, B., Hogwood, J., Gray, E., Lever, R., & Page, C. P. (2016). Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacological Reviews*, 68(1), 76–141.
- Narayanan, S. (2017). Evolution of Anticoagulant Therapy: A Focus on Newer Anticoagulants. *Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 2(1), 1–4.
- Newall, F. (2013). Anti-factor Xa (anti-Xa) assay. *Haemostasis: Methods and Protocols*, 265–272.
- Niu, P.-P., Guo, Z.-N., Jin, H., Xing, Y.-Q., & Yang, Y. (2016). Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: An updated network meta-analysis. *BMJ Open*, 6(3), e009013.
- Padda, I. S., & Tripp, J. (2020). *Phosphodiesterase inhibitors*.
- Paniccia, R., Antonucci, E., Maggini, N., Romano, E., Gori, A. M., Marcucci, R., Prisco, D., & Abbate, R. (2009). Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *American Journal of Clinical Pathology*, 131(6), 834–842.
- Patrono, C., Bachmann, F., Baigent, C., Bode, C., De Caterina, R., Charbonnier, B., Fitzgerald, D., Hirsh, J., Husted, S., & Kvasnicka, J. (2004). Expert consensus document on the use of antiplatelet agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 25(2), 166–181.

- Paven, E., Dillinger, J.-G., dit Sollier, C. B., Vidal-Trecan, T., Berge, N., Dautry, R., Gautier, J.-F., Drouet, L., Riveline, J.-P., & Henry, P. (2020). Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 46(5), 370–376.
- Petricevic, M., Biocina, B., Konosic, S., Kopjar, T., Kunac, N., & Gasparovic, H. (2013). Assessment of platelet function by whole blood impedance aggregometry in coronary artery bypass grafting patients on acetylsalicylic acid treatment may prompt a switch to dual antiplatelet therapy. *Heart and Vessels*, 28, 57–65.
- Pettersen, A., Arnesen, H., & Seljeflot, I. (2015). A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity. *Vascular Pharmacology*, 67, 6–9.
- Price, M. J., Berger, P. B., Teirstein, P. S., Tanguay, J.-F., Angiolillo, D. J., Spriggs, D., Puri, S., Robbins, M., Garratt, K. N., & Bertrand, O. F. (2011). Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *Jama*, 305(11), 1097–1105.
- Quinn, M. J., & Fitzgerald, D. J. (1999). Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*, 100(15), 1667–1672.
- Ritchie, J., Alexander, H., & Rea, I. (2000). Flow cytometry analysis of platelet P-selectin expression in whole blood—methodological considerations. *Clinical & Laboratory Haematology*, 22(6), 359–363.
- Roshan, T. M., Stein, N., & Jiang, X. Y. (2019). Comparison of clot-based and chromogenic assay for the determination of protein c activity. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 30(4), 156.
- Sane, D. C., Damaraju, L. V., Topol, E. J., Cabot, C. F., Mascelli, M. A., Harrington, R. A., Simoons, M. L., Califf, R. M., & EPIC EPILOG CAPTURE and EPISTENT Study Groups. (2000). Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(1), 75–83.
- Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(7), 463–465.
- Scaglione, F. (2013). New oral anticoagulants: Comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical Pharmacokinetics*, 52, 69–82.
- Schaden, E., & Kozek-Langenecker, S. A. (2010). Direct thrombin inhibitors: Pharmacology and application in intensive care medicine. *Intensive Care Medicine*, 36, 1127–1137.
- Schein, J. R., White, C. M., Nelson, W. W., Kluger, J., Mearns, E. S., & Coleman, C. I. (2016). Vitamin K antagonist use: Evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thrombosis Journal*, 14, 1–10.

- Schrör, K. (1997). *Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis*. 23(04), 349–356.
- Schüpke, S., Neumann, F.-J., Menichelli, M., Mayer, K., Bernlochner, I., Wöhrle, J., Richardt, G., Liebetrau, C., Witzenbichler, B., & Antoniucci, D. (2019). Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1524–1534.
- Serebruany, V. L., Fortmann, S. D., Rao, S. V., Tanguay, J.-F., Lordkipanidze, M., Hanley, D. F., Can, M., Kim, M. H., & Marciniak, T. A. (2016). Vorapaxar and diplopia: Possible off-target PAR-receptor mismodulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 116(05), 905–910.
- Serebruany, V. L., Sibbing, D., & DiNicolantonio, J. J. (2013). Dyspnea and reversibility of antiplatelet agents: Ticagrelor, elinogrel, cangrelor, and beyond. *Cardiology*, 127(1), 20–24.
- Sibbing, D., Aradi, D., Jacobshagen, C., Gross, L., Trenk, D., Geisler, T., Orban, M., Hadamitzky, M., Merkely, B., & Kiss, R. G. (2017). Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): A randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet*, 390(10104), 1747–1757.
- Sibbing, D., Morath, T., Braun, S., Stegherr, J., Mehilli, J., Vogt, W., Schömig, A., Kastrati, A., & von Beckerath, N. (2010). Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thrombosis and Haemostasis*, 103(01), 151–159.
- Sibbing, D., Schulz, S., Braun, S., Morath, T., Stegherr, J., Mehilli, J., Schömig, A., Von Beckerath, N., & Kastrati, A. (2010). Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(2), 250–256.
- Sible, A. M., & Nawarskas, J. J. (2017). Cangrelor. *Cardiology in Review*, 25(3), 133–139.
- Stangier, J. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*, 47, 285–295.
- Stone, G. (2011). Assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES). *Oral Presentation at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*.
- Storey, R. F., Becker, R. C., Harrington, R. A., Husted, S., James, S. K., Cools, F., Steg, P. G., Khurmi, N. S., Emanuelsson, H., & Cooper, A. (2011). Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *European Heart Journal*, 32(23), 2945–2953.
- Strisciuglio, T., Franco, D., Di Gioia, G., De Biase, C., Morisco, C., Trimarco, B., & Barbato, E. (2018). Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8(5), 610.

- Swieringa, F., Spronk, H. M., Heemskerk, J. W., & van der Meijden, P. E. (2018). Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(3), e12107.
- Trenk, D., Stone, G. W., Gawaz, M., Kastrati, A., Angiolillo, D. J., Müller, U., Richardt, G., Jakubowski, J. A., & Neumann, F.-J. (2012). A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(24), 2159–2164.
- Tripodi, A. (2016). Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clinical Chemistry*, 62(5), 699–707.
- Tummala, R., & Rai, M. P. (2020). *Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*.
- Van Cott, E. M., Roberts, A. J., & Dager, W. E. (2017). *Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors*. 43(03), 270–276.
- Van den Besselaar, A., Chantarangkul, V., & Tripodi, A. (2010). Thromboplastin standards. *Biologicals*, 38(4), 430–436.
- van den Besselaar, A. M., van Rijn, C. J., Abdoel, C. F., & Cobbaert, C. M. (2021). Bias and uncertainty of the International Normalized Ratio determined with a whole blood point-of-care prothrombin time test device by comparison to a new International Standard for thromboplastin. *Thrombosis Research*, 202, 1–7.
- Van Diemen, J., Fuijschot, W., Spit, K., van Reuler, A., Bonten, T., Numans, M., van der Bom, J., Smulders, Y., & Thijs, A. (2018). Influence of pre-analytical time and temperature conditions on serum thromboxane B2 levels. *Thrombosis Research*, 163, 1–5.
- Van Werkum, J., Van Der Stelt, C., Seesing, T., Hackeng, C., & Ten Berg, J. (2006). A head-to-head comparison between the VerifyNow® P2Y12 assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(11), 2516–2518.
- Vermeer, C., & Schurgers, L. J. (2000). A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 14(2), 339–353.
- Villablanca, P. A., Holmes, D., Mohanane, D., Briceno, D. F., Nunez Gil, I. J., Kargoli, F., Gupta, T., Kizer, J. R., Bortnick, A. E., & Wiley, J. (2017). Direct Xa inhibitors in addition to

- antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: Meta-analysis of randomized trials. *Coronary Artery Disease*, 28(5), 395–405.
- von Horn, H., Rasmusson, A., Söderblom, L., Malmström, R. E., & Antovic, J. (2022). Using a low-molecular weight heparin-calibrated anti-factor Xa assay to assess the concentration of apixaban and rivaroxaban. *International Journal of Laboratory Hematology*, 44(1), 163–167.
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., & Katus, H. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 361(11), 1045–1057.
- Wang, A. (2015). Review of vorapaxar for the prevention of atherothrombotic events. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(16), 2509–2522.
- Weitz, J. I., & Crowther, M. (2002). Direct thrombin inhibitors. *Thrombosis Research*, 106(3), V275–V284.
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411–2420.
- Whiting, D., & DiNardo, J. A. (2014). TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*, 89(2), 228–232.
- Williams, N. X., Carroll, B., Noyce, S. G., Hobbie, H. A., Joh, D. Y., Rogers, J. G., & Franklin, A. D. (2021). Fully printed prothrombin time sensor for point-of-care testing. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112770.
- Wiviott, S. D., Antman, E. M., & Braunwald, E. (2010). Prasugrel. *Circulation*, 122(4), 394–403.
- Yamaguchi, Y., Abe, T., Sato, Y., Matsubara, Y., Moriki, T., & Murata, M. (2013). Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19* 2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Platelets*, 24(5), 352–361.
- Yang, M., Huo, X., Miao, Z., & Wang, Y. (2019). Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke. *Drugs*, 79(5), 515–529.
- Yang, R., & Moosavi, L. (2022). Prothrombin time. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Yates, S. G., Smith, S., Tharpe, W., Shen, Y.-M., & Sarode, R. (2016). Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? *Transfusion and Apheresis Science*, 55(2), 212–215.
- Yeh, C. H., Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2012). Oral direct factor Xa inhibitors. *Circulation Research*, 111(8), 1069–1078.
- Yeh, C. H., Hogg, K., & Weitz, J. I. (2015). Overview of the new oral anticoagulants: Opportunities and challenges. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(5), 1056–1065.

- Zehnder, J. L. (2018). Drugs used in disorders of coagulation. *Basic and Clinical Pharmacology*, 13, 584–594.
- Zhang, Q., Rajagopalan, S., Mavros, P., Engel, S. S., Davies, M. J., Yin, D., & Radican, L. (2010). Baseline characteristic differences between patients prescribed sitagliptin vs. Other oral antihyperglycemic agents: Analysis of a US electronic medical record database. *Current Medical Research and Opinion*, 26(7), 1697–1703.
- Zi, W., Song, J., Kong, W., Huang, J., Guo, C., He, W., Yu, Y., Zhang, B., Geng, W., & Tan, X. (2023). Tirofiban for Stroke without Large or Medium-Sized Vessel Occlusion. *New England Journal of Medicine*, 388(22), 2025–2036.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ

VKAs	ανταγωνιστές της βιταμίνης K
FFP	Fresh frozen plasma
DTI	Direct Thrombin Inhibitors
LMWH	Low Molecular Weight Heparins
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitors
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
DOAC	Direct Oral Anticoagulants
TXA2	θρομβοξάνης A2
PGI2	Προστακυκλίνη
PGI2	γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa
Cgmp	μονοφωσφορική γουανοσίνη
PT	χρόνος προθρομβίνης
INR	International Normalized Ratio

POC	Point of Care
TCT	δοκιμή χρόνου πήξης θρομβίνης
aPPT	Activated Partial Thromboplastin time
ROTEG	περιστρεφόμενης θρομβοελαστογραφίας
TEG	Thomboelastometry
PCI	Percataneous Coronary Intervention