



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ STENTS**

ΥΠΟ

ΓΙΩΤΗ .Ι.ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1.Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

2.Παππάς Κωνσταντίνος, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων.

3.Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Antithrombotic treatment after Thrombosis of Coronary Stents

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τον κύκλο του μεταπτυχιακού προγράμματος νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τον κ. Παππά Κωνσταντίνο, Διευθυντή ΕΣΥ, της Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝ Ιωαννίνων για την καθοδήγησή του στην συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και τον κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του προγράμματος, για τις γνώσεις και για τη δυνατότητα που μας παρέχει για την απόκτηση του τίτλου μέσου αυτού. Δεν θα παραλείψω να αναφερθώ στη μητέρα μου και στην οικογένεια μου, τον άντρα μου και τα παιδιά μου, καθώς και στη φίλη μου Ελένη και να τους εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την αμέριστη στήριξη τους και την υπομονή που υπέδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

Περιεχόμενα	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Αθηρωμάτωση – Στεφανιαία νόσος	9
1.2.1 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	10
1.3 ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ	10
1.3.1 Απλή Αγγειοπλαστική	11
1.3.2 Αγγειοπλαστική με stents	11
1.4 ΕΝΦΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ STENTS	11
1.4.1 Bare Metal Coronary Stents (BMS)	12
1.4.2 Drug Eluting Stent (DES 1)	12
1.4.3 Drug Eluting Stent 2 (DES 2)	12
1.4.4 Bioabsorbable Stents (BVS)	13
1.4.5 Polymer-Free Drug Eluting Stents (PF-DES)	13
1.4.6 Drug-eluting ballon (DEB)	14
1.5 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ STENTS (ST)	14
1.5.1 Παθοφυσιολογία της ST	16
1.5.2 Αιτίες- Παράγοντες κινδύνου	16
1.5.3. Κλινικές εκδηλώσεις της ST	17
1.5.4. Διάγνωση	17
1.5.5. Αντιμετώπιση της θρόμβωσης του stent	18
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19

2.1 Σκοπός	19
2.2 Μεθοδολογία	20
2.3 Αποτελέσματα- Επιλογή μελετών	21
2.3.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	21
2.3.2 Αντιπηκτική αγωγή	27
2.3.3 Κατευθυντήριες συστάσεις.(Guidelines)	28
2.4. Συζήτηση	30
3.Συμπεράσματα:	32
4.BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	33

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η θρόμβωση των stents αποτελεί μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή. Η διπλωματική αυτή εργασία είναι μια ανασκόπηση όπου γίνεται η αναζήτηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής μετά τη θρόμβωση των stents.

Μεθοδολογία: Έγινε συστηματική αναζήτηση των σχετικών μελετών στη βάση δεδομένων PubMed και στο Google Scholar . Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από κλινικές δοκιμές, μεταanalύσεις, ανασκοπήσεις καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες κατά την τελευταία δεκαετία.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τις μελέτες η δράση της κλοπιδογρέλης επηρεάζεται από την υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων καθώς και από τις μεταλλάξεις του κυτοχρώματος CYP2C19 του ήπατος που φέρουν κάποιοι ασθενείς. Έτσι, η αντικατάσταση της κλοπιδογρέλης από ισχυρούς ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ κατά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μαζί με ασπιρίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική. Η χρήση επίσης ενός αντιπηκτικού ωφελεί τα άτομα με πολύ θρομβωτικό προφίλ.

Συμπεράσματα: Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε καρδιολογικούς ασθενείς με θρόμβωση των stents είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που αποτελείται από τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη και ασπιρίνη για πάνω από 12 μήνες εφόσον δεν κινδυνεύουν από αιμορραγία.

Λέξεις κλειδιά: αγγειοπλαστική – stent ,αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη θρόμβωση των stents,αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, αναστολείς P2Y₁₂ .

ABSTRACT

Aim: Thrombosis of stents is a rare but very serious and dangerous complication. This master thesis is a review where the search for the appropriate antithrombotic treatment after the thrombosis of stents is made.

Methods: A systematic search was made for relevant studies in the PubMed database and Google Scholar. Data from clinical trials, meta-analyses, reviews, and guidelines over the last decade were included.

Results: According to the studies, the action of clopidogrel is affected by the high reactivity of the platelets as well as by the mutations of the cytochrome CYP2C19 of the liver carried by some patients. So, replacement of clopidogrel by potent inhibitors P2Y₁₂ during antiplatelet therapy together with aspirin appears to be more effective. The use of an anticoagulant also benefits those with a high thrombotic profile.

Conclusions: The optimal antithrombotic treatment in cardiac patients with stent thrombosis is dual antiplatelet therapy consisting of ticagrelor or prasugrel and aspirin for more than 12 months as long as they are not at risk of bleeding.

Key words: angioplasty – stent, antithrombotic treatment after stent thrombosis, antiplatelet treatment, clopidogrel resistance, P2Y₁₂ inhibitors.

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

ACS: Acute Coronary Syndrome
AMI: Acute Myocardial Infarction
APT: Antiplatelet Therapy
ARC: Academic Research Consortium
ASA: Acetylsalicylic Acid
BMS: Bare Metal Stent
BVS: Bioabsorbable Stents
CAD: Coronary Artery Disease
DAPT: Dual Antiplatelet Therapy
DEB: Drug-eluting balloon
DES: Drug Eluting Stent
DST: Definitive Stent Thrombosis
EES: Everolimus-Eluting Stents
HPR: High Platelet Reactivity
ISR: In-Stent Restenosis
LST: Late Stent Thrombosis
IVUS: Intravascular Ultrasound
MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events
NSTEMI: No ST-Segment Elevated Myocardial Infarction
POBA: Plain Old Balloon Angioplasty
pPCI: primary Percutaneous Coronary Intervention
PST: Probable Stent Thrombosis
OCT: Optical Coherence Tomography
PF-DES: Polymer-Free Drug Eluting Stents
STEMI: ST-Segment Elevated Myocardial Infarction
ST: Stent Thrombosis
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

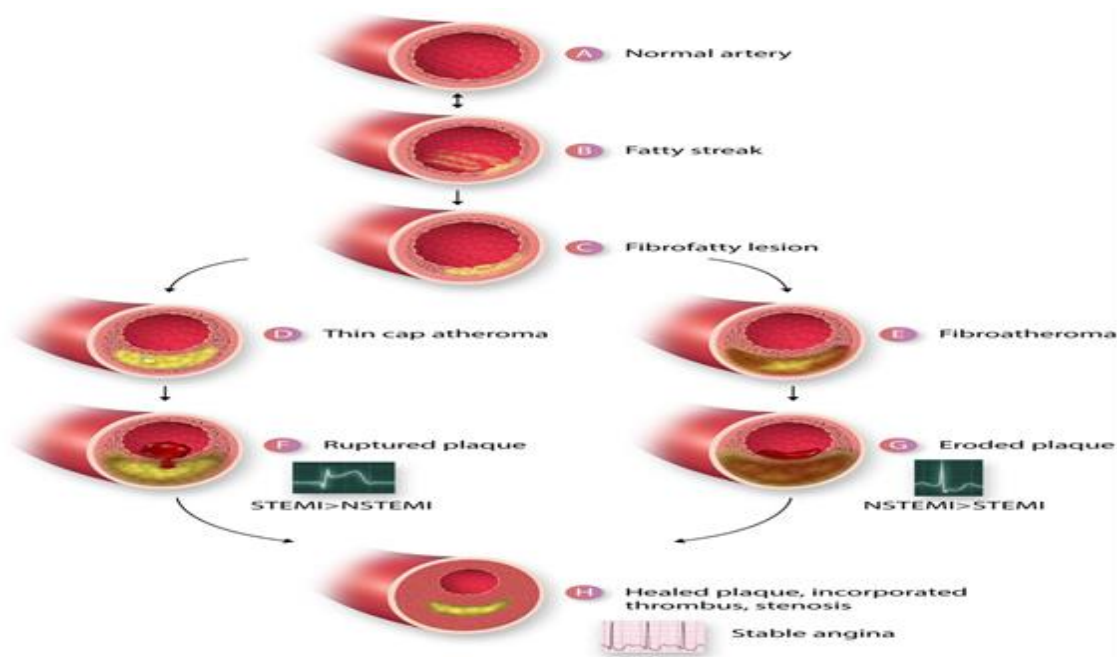
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η οποία προκαλείται κυρίως από την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών, είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες. Κάθε χρόνο, περισσότεροι από τέσσερα εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από ΣΝ στην Ευρώπη και τη Βόρεια Ασία. Στην Αμερική περίπου 1,5 εκατομμύριο άνθρωποι υποφέρουν από έμφραγμα ή εγκεφαλικό, που έχει ως αποτέλεσμα περίπου 250.000 θανάτους ετησίως.

1.1 Αθηρωμάτωση – Στεφανιαία νόσος

Η λέξη αθηροσκλήρωση είναι ο συνδυασμός δύο ελληνικών λέξεων <<athero>> και <<sclerosis>> που σημαίνουν <<σκληρό >>και <<σκληρύνηση>> αντίστοιχα.¹ Η αθηροσκλήρωση προκαλείται από φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος λόγω της συσσώρευσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας LDL χοληστερόλης, μονοκυττάρων,μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων με λίπος στο σημείο της φλεγμονής. Έτσι σχηματίζεται η αθηρωματική πλάκα². Με την πάροδο του χρόνου αυτή η πλάκα μπορεί ή να γίνει σταθερή σχηματίζοντας ένα ινώδες κάλυμμα και η βλάβη να ασβεστοποιηθεί ή να γίνει αιμοδυναμικά αρκετά σημαντική ώστε να μην φτάνει αρκετό αίμα στον ιστό του μυοκαρδίου τη στιγμή της αυξημένης ζήτησης και να εμφανιστούν συμπτώματα **στηθάγχης**. Ωστόσο, καθώς μειώνονται οι ανάγκες σε οξυγόνο τα συμπτώματα υποχωρούν στη φάση της ηρεμίας και της ανάπαυσης. Για να προκαλέσει μια βλάβη, στηθάγχη σε κατάσταση ηρεμίας, πρέπει η στένωση να είναι τουλάχιστον 90%.

Ορισμένες πλάκες μπορεί να σπάσουν και να οδηγήσουν σε έκθεση ιστικού παράγοντα, που καταλήγει σε θρόμβωση. Αυτή η θρόμβωση θα μπορούσε να προκαλέσει υφολική ή ολική απόφραξη του αυλού οδηγώντας στην ανάπτυξη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) με τη μορφή ασταθούς στηθάγχης, NSTEMI ή STEMI, ανάλογα με το επίπεδο της.³



Πηγή ³

1.2.1 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η παθογένεση του **οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου** (AMI) οφείλεται στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας της στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα την οξεία θρομβωτική απόφραξή της.⁴ Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την νέκρωση του μυοκαρδίου λόγω της ισχαιμίας που προκαλείται. Η εισαγωγή της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) ως θεραπεία εκλογής αύξησε την επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνοντας συγχρόνως τη θνησιμότητα που συνοδεύει τη CAD^{5,6}

1.3 ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Η εξέλιξη της διαχείρισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (AMI) υπήρξε ένα από τα κορυφαία επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής. Τον περασμένο αιώνα, οι γνώσεις για την παθοφυσιολογία του AMI έφεραν επανάσταση στις προσεγγίσεις και στη διαχείριση του με τη διαδοχική χρήση χειρουργικής επαναγγείωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, της θρομβολυτικής θεραπείας και της διαδερμική στεφανιαίας επέμβασης (PCI) με την

πρωτογενή στεφανιαία αγγειοπλαστική (pPCI) και τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων.⁷

Με την ανακάλυψη των ακτινών X το 1895 από τον Wilhelm Röntgen, μια νέα προσέγγιση στη μελέτη της καρδιακής ανατομίας θα γινόταν, με τον καιρό, δυνατή. Ο Γερμανός Werner Forssmann βασιζόμενος σε αυτή την ανακάλυψη πραγματοποίησε τον πρώτο δεξιό καθετηριασμό καρδιάς το 1929. Αυτή ήταν η απαρχή του ανθρώπινου καθετηριασμού τόσο σε διαγνωστικό όσο και σε θεραπευτικό επίπεδο⁸

1.3.1 Απλή Αγγειοπλαστική

Το Σεπτέμβριο του 1977, ο Gruentzig ανέπτυξε μια τεχνική για τη διαδερμική διάνοιξη του αυλού των στεφανιαίων αγγείων αυξάνοντας το μέγεθος του συμπιέζοντας την αθηρωματική πλάκα με τη βοήθεια ενός μπαλονιού (DG 20-30) ομαλοποιώντας έτσι τη ροή του αίματος στο μυοκάρδιο.

Αυτή η τεχνική ονομάστηκε <<απλή παλιά αγγειοπλαστική με μπαλόνι>> (**POBA**).⁹ Ενώ η αγγειοπλαστική με μπαλόνι ήταν ο βασικός άξονας της στεφανιαίας επαναγγείωσης για αρκετά χρόνια παρουσίαζε και κάποια σοβαρά μειονεκτήματα.¹⁰ Παρατηρήθηκε οξεία σύγκλειση του αγγείου λόγω αρτηριακής ανάκρουσης με αποτέλεσμα την επαναστένωση σε ποσοστό 30% με 50% των ασθενών¹¹

1.3.2 Αγγειοπλαστική με stents

Έτσι τη δεκαετία του '80 δόθηκε λύση στην πιθανή επαναστένωση καθώς και στην ξαφνική απόφραξη λόγω της οξείας σύγκλεισης που συνέβαινε μετά από απλή αγγειοπλαστική (**POBA**) από τους Sigwart και Puel που δημιούργησαν το πρώτο στεφανιαίο stent¹⁰. Έτσι με την χρήση τους η απλή αγγειοπλαστική εξελίχτηκε στη σημερινή της μορφή, αγγειοπλαστική με stents.

1.4 ΕΝΦΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ STENTS

Πρόκειται για μικρές μεταλλικές συσκευές οι οποίες διακρίνονται σε διαστελλόμενες με μπαλόνι και σε αυτοδιαστελλόμενες. Οι διαστελλόμενες με μπαλόνι τοποθετούνται στα στεφανιαία αγγεία που έχουν στένωση λόγω αθηροσκλήρωσης. Τα συγκεκριμένα stents με τη βοήθεια του καθετήρα και με το σύστημα πλήρωσης τοποθετούνται στο σημείο της

βλάβης. Πρέπει να έχουν ακτινική αντοχή ώστε να διατηρούν τη βατότητα του αγγείου, να είναι εύκαμπτα ώστε να προσαρμόζονται στη βλάβη και ακτινοδιαπερατά για να είναι διακριτά στον επεμβατικό¹¹. Διακρίνονται στους ακόλουθους τύπους:

1.4.1 Bare Metal Coronary Stents (BMS)

Είναι ένα γυμνό μεταλλικό πλέγμα από χάλυβα (BMS) το οποίο με τη βοήθεια ενός καθετήρα τοποθετείται στην αποφραγμένη αρτηρία. Μέχρι τα τέλη του 1990 τα **BMS** χρησιμοποιούνταν στο 80% περίπου των αγγειοπλαστικών. Διαπιστώθηκε όμως ότι οι ασθενείς με **BMS** εμφάνισαν υπερπλασία του έσω νέου χιτώνα του ένοχου αγγείου λόγω του τραυματισμού του οδηγώντας σε επαναστένωση εντός του stent (IRS) σε ποσοστό περίπου 30% των περιπτώσεων. Η επιπλοκή αυτή οδήγησε στη δημιουργία ενός νέου stent με επίστρωση φαρμάκου το Drug Eluting Stent (DES).¹⁰

1.4.2 Drug Eluting Stent (DES 1)

Αποτελείται από ένα σωληνάριο μεταλλικό, ένα φαρμακευτικό παράγοντα και ένα πολυμερές που ρυθμίζει την ποσότητα του φαρμάκου. Τα Drug-Eluting Stent 1^{ης} γενιάς είναι από ανοξείδωτο χάλυβα και με επικάλυψη sirolimus ή paclitaxel που εμποδίζουν την κυτταρική μίτωση καθώς και την υπερπλασία του έσω χιτώνα στο σημείο του stent αποτρέποντας έτσι την στένωση εντός του stent (IRS).

Η μελέτη TAXUS η οποία σύγκρινε τα BMS με τα DES, έδειξε ότι με τη χρήση του DES μειώθηκε μεν το ποσοστό επαναστένωσης του ένοχου αγγείου κατά 50% μέσα σε πέντε χρόνια αλλά αυξήθηκαν τα εμφράγματα λόγω της όψιμης θρόμβωσης του. Αυτό αποδόθηκε στο συνδυασμό της φαρμακευτικής ουσίας και του πολυμερούς που απέτρεπαν μεν την υπερπλασία του νέου έσω χιτώνα αλλά καθυστέρουσαν την επανενδοθηλιοποίησης του αγγείου.⁹

1.4.3 Drug Eluting Stent 2 (DES 2)

Για την αντιμετώπιση της πολύ σοβαρής αυτής επιπλοκής σχεδιάστηκαν τα DES 2^{ης} γενιάς. Σε αυτά τα stents αντικαταστάθηκε ο ανοξείδωτος χάλυβας από κοβάλτιο και χρώμιο ή από πλατίνα και χρώμιο. Ήταν πιο λεπτά κάνοντας τα πιο εύπλαστα, και συγχρόνως πιο ανθεκτικά. Η sirolimus και η paclitaxel ουσία αντικαταστάθηκε από

everolimus και zotarolimus και τα πολυμερή έγιναν πιο συμβατά με γρηγορότερη απόδοση φαρμάκου επιτυγχάνοντας ταχύτερη αρτηριακή επούλωση¹²

Οι δοκιμές SPIRIT II, III, IV και Compare, ανέδειξαν σημαντικά μικρότερα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE. Μειώθηκαν κατά 70% τα περιστατικά με **LST** με τη χρήση των Drug-Eluting Stent 2^{ης} γενιάς.¹³

1.4.4 Bioabsorbable Stents (BVS)

Τα stents εξελίσσονται συνεχώς για να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές που παρουσιάζονται έπειτα από την εμφύτευσή τους. Βασιζόμενοι στην ιδέα ότι τα stents με μεταλλικό σκελετό είναι απαραίτητα στο αγγείο για τους πρώτους 6 μήνες για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγείου και ότι η αποδόμηση τους θα μείωνε τον κίνδυνο της νεοαθηροσκλήρωσης, του κατάγματος και της θρόμβωσης δημιουργήθηκε μια νέα κατηγορία, **τα bioabsorbable Stents (BVS)**.

Πρόκειται για βιοαπορροφησιμες συσκευές οι οποίες μετά το 6μηνο μπορούν να απορροφηθούν προστατεύοντας τον ασθενή από την ανάπτυξη φλεγμονώδους διεργασίας αποκαταστήνοντας τη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία στα αγγεία επειδή δεν χρησιμοποιούνται μεταλλικά stents αποτρέποντας συγχρόνως τη θρόμβωση.¹⁴

Η μελέτη ABSORB III όμως έδειξε ότι τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών τριών ετών ήταν υψηλότερα με τη χρήση το BVS από το EES, καθώς και η θρόμβωση σε ποσοστό 1,5% έναντι 0,7% αντίστοιχα.¹⁵

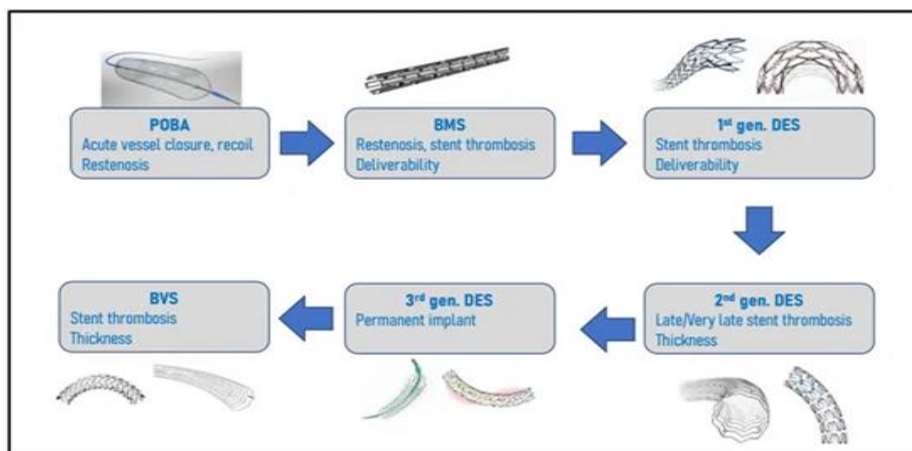
1.4.5 Polymer-Free Drug Eluting Stents (PF-DES)

Είναι stents χωρίς καθόλου πολυμερή όπου η επιφάνεια τους αρχικά τροποποιήθηκε ώστε να είναι πορώδης και στη συνέχεια το φάρμακο επικαλύφθηκε απευθείας στην επιφάνεια με χημική σύνδεση. Με αποτέλεσμα να υφίσταται λιγότερη φλεγμονή το αγγείο και πιο γρήγορη ενδοθηλιακή επούλωση ελαχιστοποιώντας το κίνδυνο θρόμβωσης μακροπρόθεσμα. Η καινοτομία αυτή φάνηκε ιδιαίτερη χρήσιμη σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο λόγω της μειωμένης διάρκειας διπλής αντισταθμιστικής αγωγής. Τα πρώτα PF-DES που δημιουργήθηκαν είχαν το μειονέκτημα ότι το αντιπλοπλασσιαστικό φάρμακο απελευθερωνόταν πολύ γρήγορα, μέσα σε δύο μέρες με αποτέλεσμα να μην προστάτευαν μακροχρόνια.¹⁴

1.4.6 Drug-eluting balloon (DEB)

Τα drug-eluting balloon είναι συμβατικά μπαλόνια αγγειοπλαστικής που φέρουν μόνο την επίστρωση της αντιπαραπλασματικής φαρμακευτικής ουσίας χωρίς την μεταλλική βάση. Το φάρμακο απελευθερώνεται στο τοίχωμα του αγγείου κατά τη διάρκεια του φουσκώματος του μπαλονιού, σε ονομαστικές πιέσεις με συγκεκριμένο ελάχιστο χρόνο φουσκώματος. Η δραστική ουσία στο DEB θα πρέπει να είναι αρκετά λιπόφιλη ώστε να έχει υψηλό ρυθμό απορρόφησης μέσω του τοιχώματος του αγγείου τη και να διατηρεί ένα παρατεταμένο αποτέλεσμα μόλις απελευθερωθεί. Το DEB δημιουργήθηκε για την αντιμετώπιση της in-stent στένωσης καθώς και για βλάβες στα πολύ μικρά αγγεία.¹⁰

Είδη στεφανιαίων stents:¹¹



1.5 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ STENTS (ST)

Με τον όρο θρόμβωση των stents εννοούμε την απόφραξη των ενδοστεφανιαίων προθέσεων από το σχηματισμό θρόμβου. Αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stents¹⁶ η οποία οδηγεί σε υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹⁷ Η εξέλιξη των τεχνικών PCI, οι καινοτομίες στις τεχνολογίες των

stents και οι εξελίξεις στην αντιθρομβωτική θεραπεία έχουν μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης αυτής της επιπλοκής.¹⁸

Κατάταξη της θρόμβωσης σύμφωνα με την (ARC)¹⁶

Η οξεία θρόμβωση stent	Υποξεία θρόμβωση stent	Όψιμη θρόμβωση stent	Πολύ όψιμη θρόμβωση stent
εμφανίζεται το πρώτο 24ωρο μετά την εμφύτευση του stent	Εμφανίζεται 24 ώρες έως 30 ημέρες μετά την εμφύτευση stent	εμφανίζεται 30 ημέρες έως 1 χρόνο μετά την εμφύτευση stent.	εμφανίζεται μετά από 1 χρόνο από την εμφύτευση stent

Με βάση τον βαθμό διαγνωστικής βεβαιότητας, η **ST** ταξινομείται ως:¹⁷

οριστική (definite)	πιθανή (probable)	μάλλον πιθανή(posimble)

Ως **οριστική ST** θεωρείται όταν επιβεβαιώνεται με την αγγειογραφία η παρουσία θρόμβου στο ήδη υπάρχον stent 5mm εγγύς ή περιφερικά από αυτό καθώς και η ύπαρξη μέσα σε 48 ώρες ενός από τα ακόλουθα:

- Αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων ισχαιμίας στις πρώτες 48 ώρες μετά την αγγειοπλαστική.
- Νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις
- Αύξηση των καρδιακών ενζύμων
- Παρουσία αποφρακτικού θρόμβου ή μη αποφρακτικού θρόμβου στην περιοχή του stent
- Ανάκτηση θρόμβου κατά την θρομβοαναρρόφηση.¹⁶

Πιθανή (probably) ST

-Χαρακτηρίζεται κάθε ACS με συμπτώματα οξείας ισχαιμίας στο αγγείο με προηγούμενο stenting χωρίς επιβεβαιωμένη βλάβη στην στεφανιογραφία.

-Κάθε αιφνίδιος θάνατος μέσα σε 30 μέρες από την τοποθέτηση του stent^{16,17}

Μάλλον πιθανή (posimple) ST

-Οποιοσδήποτε αιφνίδιος θάνατος χωρίς αίτια σε διάστημα 30 ημερών ή και αργότερα από την τοποθέτηση του stent.¹⁷

Η θρόμβωση διακρίνεται επίσης με βάση τον τύπο του stent όπου εντοπίζεται. Θρόμβωση σε BMS, ή σε DES 1ης γενιάς ή DES 2ης γενιάς.¹⁷

1.5.1 Παθοφυσιολογία της ST

Στη θρόμβωση των stents η τριάδα του Virchow εξηγεί τους μηχανισμούς που οδηγούν σε αυτή.

1. Υπάρχει στάση του αίματος στο σημείο του stent είτε δεν έγινε έκπτυξη είτε είναι μεγάλη βλάβη ή είναι μικρό το πάσχον αγγείο.
2. Υπάρχει φλεγμονή ή τραυματισμός στο ενδοθήλιο καθώς και καθυστέρηση της επούλωσης.
3. Υπερπηκτικότητα λόγω ύπαρξης κακοήθειας ή αντίσταση στην αγωγή.¹⁷

1.5.2 Αιτίες- Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της θρόμβωσης του stent διακρίνονται με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του αγγείου που πάσχει, την διαδικασία της αγγειοπλαστικής, καθώς και με τον τύπο των ενδοπροθέσεων που χρησιμοποιούνται.

Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη πρώιμης θρόμβωσης stent είναι η πρόωρη διακοπή της διπλής αντισταθμιστικής αγωγής τις πρώτες 30 ημέρες μετά την εμφύτευση του. Δύο είναι κυρίως οι λόγοι. Η έλλειψη συμμόρφωσης του αρρώστου στη σωστή λήψη της αγωγής ή η αναγκαστική διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής εξαιτίας ενός μη αναβλητικού χειρουργείου ή μιας αιμορραγίας. Ο Σακχαρώδης

διαβήτη, η κακοήθης νόσος, το κλάσμα εξώθησης κάτω από 30% η θρομβωκυττάρωση, η χρόνια νεφρική νόσος, η νεαρή ηλικία καθώς και το κάπνισμα αποτελούν δυοσίωνους προδιαθεσικούς παράγοντες¹⁸

Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει κατά την διάρκεια της αγγειοπλαστικής, το μέγεθος και το μήκος του stent, η σωστή τοποθέτηση και έκπτυξη του, καθώς η τήρηση του πρωτοκόλλου της αντιπηκτικής αγωγής πριν την επέμβαση σε ACS¹⁸

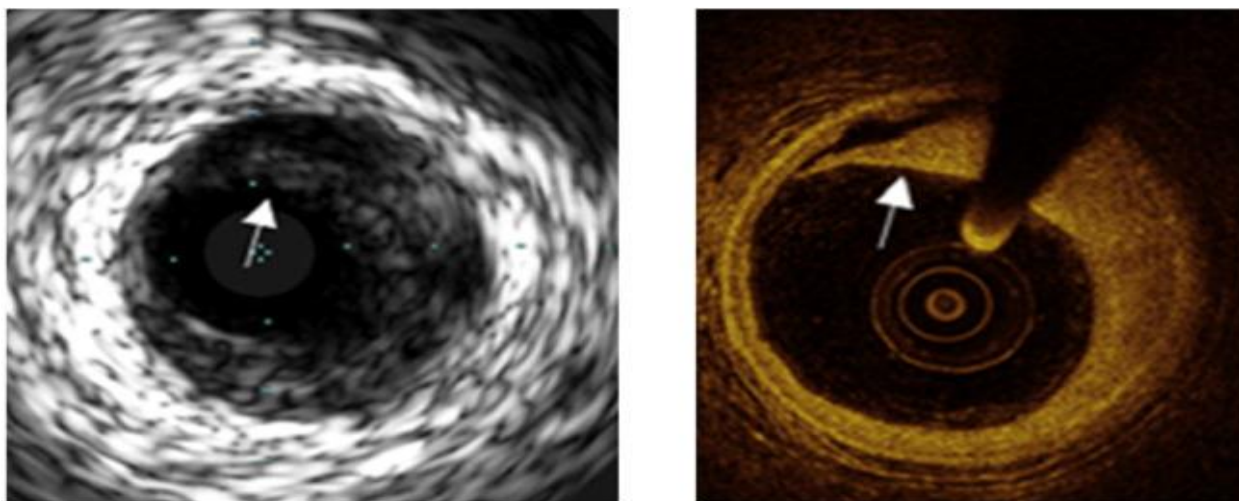
Αν η βλάβη εντοπίζεται στον πρόσθιο κατιών κλάδο (LAD),αν είναι μεγάλη σε έκταση αν υπάρχουν σύμπλοκες και σοβαρές ασβεστοποιημένες βλάβες αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες. Ο αριθμός των stents ,το είδος καθώς και το μέγεθος τους επηρεάζουν την εμφάνιση της θρόμβωσης.¹⁹ Επίσης σε μία μελέτη με 1019 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI τόσο με BMS όσο και με DES, η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων σε υψηλό επίπεδο θεραπείας συσχετίστηκε με πρώιμη ST. Το είδος του stent συσχετίστηκε με την καθυστερημένη ενδοθηλιακή κάλυψη η οποία οφείλεται σε χρόνια φλεγμονή από τα μη συμβατά πολυμερή και αντιπολλαπλασιαστικά φάρμακα.²⁰

1.5.3. Κλινικές εκδηλώσεις της ST

Η θρόμβωση του stent μπορεί να εκδηλωθεί θορυβώδης, με εικόνα εμφράγματος STEMI (με ανάσπαση ST) ή NSTEMI(χωρίς ανάσπαση ST), καρδιογενές shock καθώς και πιο ήπια με συμπτώματα ασταθούς στηθάγχης (πόνος,δύσπνοια,κούραση) .Αυτές οι καταστάσεις χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Μερικές φορές εκδηλώνεται ως αιφνίδιος θάνατος ή ανακοπή. Σπάνια μπορεί η **ST** να είναι σιωπηλή χωρίς συμπτώματα και αυτό γιατί έχει αναπτυχθεί παράπλευρη κυκλοφορία.²¹

1.5.4. Διάγνωση

Η στεφανιογραφία αποτελεί μια επεμβατική- αιματηρή πράξη κατά την οποία γίνεται απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων. Η έλευση στην επεμβατική καρδιολογία δύο ακόμη απεικονιστικών μεθόδων του IVUS (Intravascular Ultrasound), ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος και τελευταία του OCT (Optical Coherence Tomography), Τομογραφία Οπτικής Συνοχής του οποίου η ανάλυση για τις δομές του αυλού είναι έως και δέκα φορές υψηλότερη από αυτή του IVUS, αύξησε σημαντικά τη διακριτική δύναμη.¹⁹

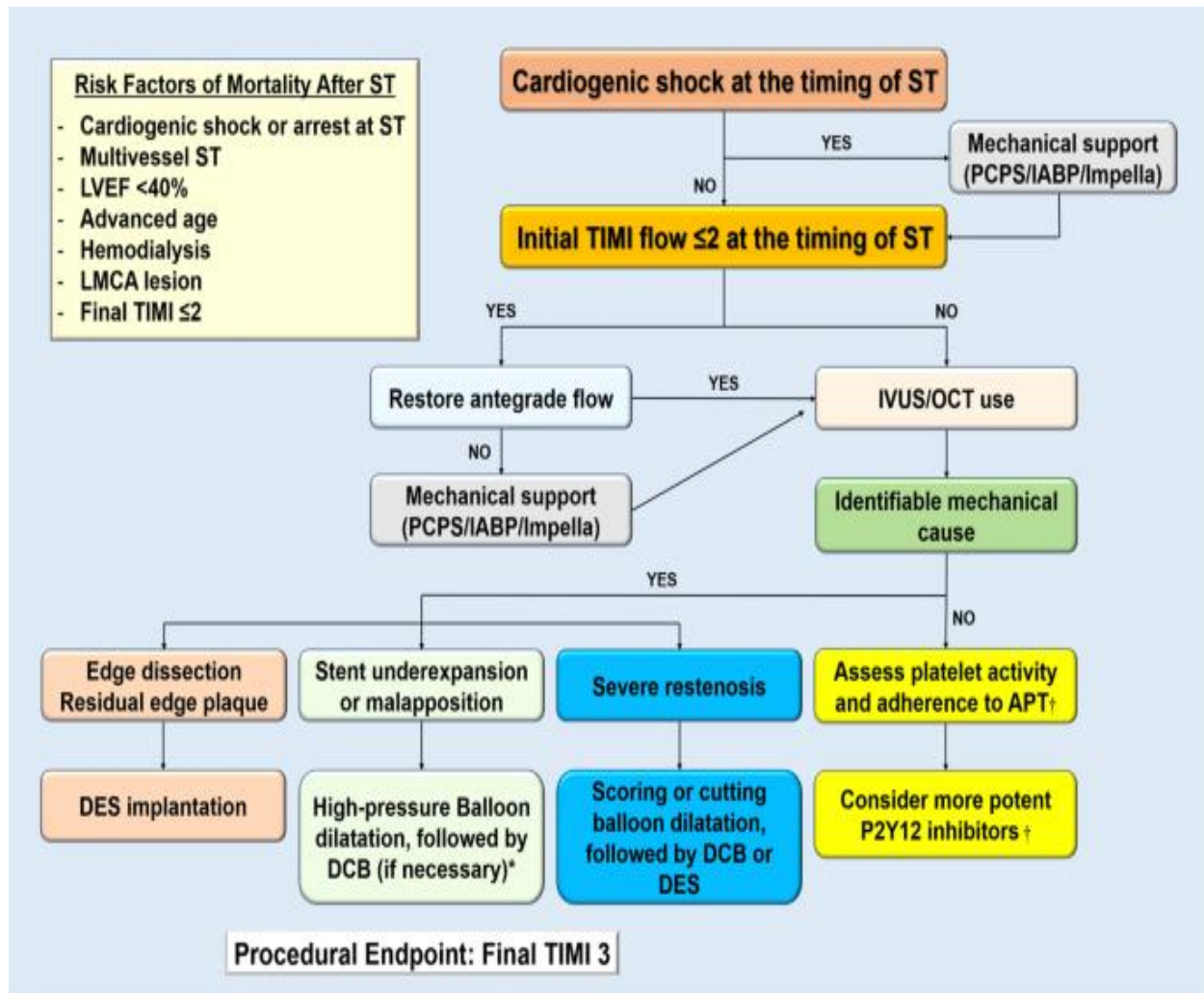


Σύγκριση εικόνων που ελήφθησαν από το IVUS και το OCT από την ίδια τοποθεσία ¹⁹

1.5.5. Αντιμετώπιση της θρόμβωσης του stent

Μόλις επιβεβαιωθεί η θρόμβωση με στεφανιογραφία γίνεται άμεσα πρωτογενής αγγειοπλαστική ή θρομβολυση αν δεν είναι δυνατή η PCI και άμεση μεταφορά σε αιμοδυναμικό κέντρο. Στόχος είναι να επιτευχθεί η ροή TIMI 3 για μείωση της θνησιμότητας. Η θρομβοεκτομή συστήνεται σε υψηλό φορτίο αν και αποφεύγεται σε έμφραγμα με ανάσπαση st. Η χρήση των παραγόντων IIb/IIIa φαίνεται πως βοηθούν στην αποκατάσταση της **ST**. Συστήνεται επίσης μετά την επαναγγείωση να γίνεται OCT και IVUS για να διευκρινιστεί ο μηχανισμός της **ST** αν υπάρχει κάταγμα του stent ή παραμόρφωση του καθώς και ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας¹⁹. Η λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού του ιδίου και της οικογένειας του θα μας δώσει απάντηση αν ήταν σωστή η τήρηση λήψης των αντιαιμοπεταλιακών ή αν υπάρχει γενετική προδιάθεση ή αντίσταση στην κλοπιδογρέλη. Μετά από μια τόσο σοβαρή επιπλοκή πρέπει να τροποποιηθεί και η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή του. Παρατείνουμε το χρόνο της DAPT έως και 12 μήνες ή αλλάζουμε σε πιο ισχυρό αναστολέα P2Y2 με βάση πάντα το ισχαιμικό και το αιμορραγικό προφίλ του αρρώστου.²⁰

Algorithm for management of stent thrombosis²⁰



2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Αυτή η μελέτη έγινε με σκοπό να βρεθεί η αποτελεσματικότερη αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη θρόμβωση των stents μέσα από την βιβλιογραφία. Πραγματοποιείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος <<Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή>>

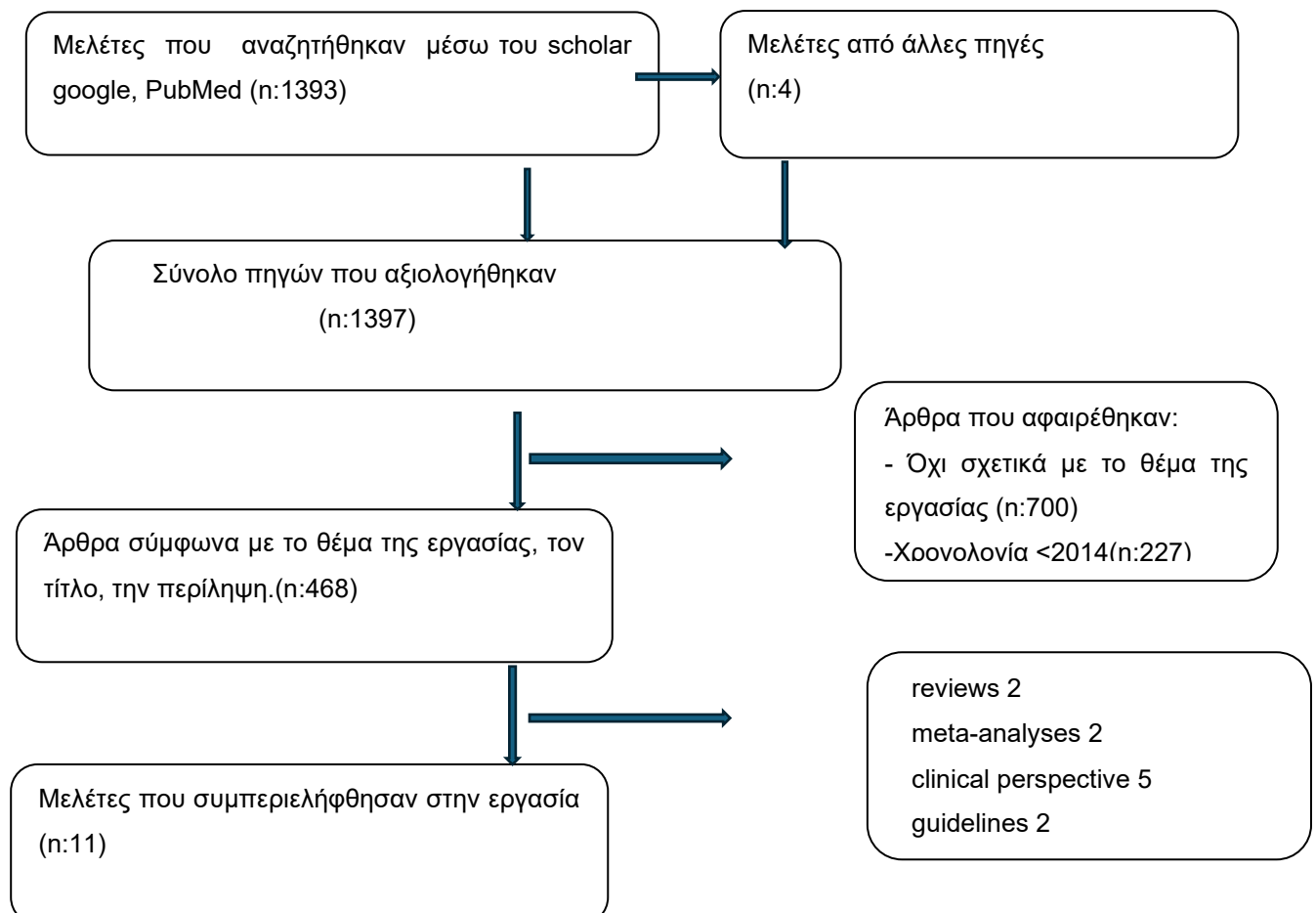
2.2 Μεθοδολογία

-Κριτήρια ένταξης μελετών : Για την επιλογή των μελετών χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο PICO που παρατίθεται πιο κάτω:

Population	Ασθενής με θρόμβωση των stent
intervention	Λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής
Comparison	-
Outcome	Έμφραγμα, ανακοπή, θρόμβωση stent

-Στρατηγική αναζήτησης:

Έγινε αναζήτηση των μελετών με βάση την τεχνική PRISMA (διάγραμμα ροών) όπως παρατίθεται παρακάτω:



Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά <<αγγειοπλαστική – stent>> , <αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη θρόμβωση των stents>>, << αντίσταση στην κλοπιδογρέλη>>, <<αναστολείς P2Y12>> <<αντιαιμοπεταλιακή αγωγή>> . Επιλέχτηκαν μελέτες και άρθρα μετά το 2014 και η μηχανή αναζήτησης ήταν ο PubMed και ο Google Scholar. Η γλώσσα αναζήτησης ήταν η αγγλική και αφαιρέθηκαν οι μελέτες που αφορούσαν ζώα και όσες ήταν διπλότυπες.

2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

2.3.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η διάρκεια της επιτυχημένης αγγειοπλαστικής στηρίζεται στην εξέλιξη των ενδοπροθέσεων καθώς και στην αντιθρομβωτική αγωγή που συνιστάται. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην επεμβατική καρδιολογία. Παρατηρήθηκε όμως ότι σε μερικούς ασθενείς υπάρχει μειωμένη ανταπόκριση της θεραπείας λόγω αντίστασης στη κλοπιδογρέλη με αποτέλεσμα την εμφάνιση ισχαιμικών συμβάντων όπως η θρόμβωση των stents.

1^η μελέτη

Οι Zhang JJ et al ²² σε μια μελέτη που δημοσίευσαν το Νοέμβριο του 2016 παρατήρησαν τη σχέση της υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και της θρόμβωσης του stent. Μελετήθηκαν συνολικά 1331 ασθενείς που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Υπήρχαν 91 ασθενείς (6,8 %) που ταυτοποιήθηκαν με υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων (HPR) στην ασπιρίνη και 437 ασθενείς (32,9 %) με HPR στη κλοπιδογρέλη. Μετά από δύο (2) χρόνια, η συχνότητα θρόμβωσης stent ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με HPR που λάμβαναν ασπιρίνη (9,9 % έναντι 0,4 %, $p < 0,001$) και HPR σε κλοπιδογρέλη (3,0 % έναντι 0,1 %, $p < 0,001$). Υπήρξαν αυξημένα MACCE στην ομάδα HPR στην ομάδα της ασπιρίνης (16,5 % έναντι 8,5 %, $p = 0,021$), κυρίως λόγω του υψηλότερου θανάτου από όλες τις αιτίες (7,7 % έναντι 1,6 %, $p = 0,002$) και του MI (9,9 % έναντι. 1,9 %, $p < 0,001$) στην ομάδα HPR στην ασπιρίνη. Ομοίως, το ποσοστό MACCE ήταν υψηλότερο στην ομάδα HPR στην ομάδα της κλοπιδογρέλης

(12,4 % έναντι 7,4 %, $p = 0,004$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε όλες τις αιμορραγίες και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων τόσο στην ασπιρίνη όσο και στην κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με αυξητική θρόμβωση stent μετά την εμφύτευση DES

2^η μελέτη

Οι συγγραφείς Stuckey TD ²³, et al, στην ανασκόπηση τους ανέλυσαν τα δεδομένα της μελέτης ADAPT-DES ,τη σχέση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων τόσο μεταξύ της ασπιρίνης όσο και της κλοπιδογρέλης. 8.582 ασθενείς υποβλήθηκαν μεταξύ 2008 και 2010 σε έλεγχο ρουτίνας της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με DES. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η οριστική ή πιθανή θρόμβωση του stent (ST). Άλλα καταληκτικά σημεία ήταν η θνησιμότητα από κάθε αιτία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η αιμορραγία. Το 46,3% των ασθενών λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία χωρίς διακοπή για δύο (2) χρόνια . 92 άρρωστοι (1,07%) εμφάνισαν οριστική ή πιθανή ST. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για 2 χρόνια, η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ορισμένη ή πιθανή ST (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [HR]: 2,16; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1,27 έως 3,67, $p = 0,03$), έμφραγμα του μυοκαρδίου (προσαρμοσμένο HR: 1,35, 95% CI: 1,05 έως 1,74, $p = 0,02$), χωρίς σημαντική αιμορραγία (προσαρμοσμένο HR: 0,74, 95% CI: 0,62 έως 0,90, $p = 0$, και όλα - 0. προκαλούν θνησιμότητα (προσαρμοσμένο HR: 1,36, 95% CI: 1,01 έως 1,85, $p = 0,04$). Σε αυτό το διάστημα των δύο ετών, η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων δεν συσχετίστηκε με την πολύ όψιμη ST και σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία μόνο με ασπιρίνη, η υποανταπόκριση στην ασπιρίνη δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες εκβάσεις.

Συμπεράσματα: Με την παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται η ισχυρή σχέση της υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη με ισχαιμικά και αιμορραγικά αποτελέσματα 2 ετών μετά από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (DES). Η Οριστική ή πιθανή θρόμβωση που σχετίζεται με τα stent συμβαίνει τον πρώτο χρόνο.

3^η μελέτη

Το Μάιο του 2017 οι Godschalk TC, et al παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης όπου αξιολόγησαν εάν η προσαρμοσμένη APT, με βάση τη δοκιμασία της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, μείωσε το ποσοστό καρδιακού θανάτου ή υπήρχε υποτροπιάζον **ST** σε 1 χρόνο μετά τη **ST**, σε σύγκριση με μια ιστορική κοόρτη ασθενών με **ST** χωρίς προσαρμοσμένη APT. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη όπου εξέτασε τη σχέση της προσαρμοσμένης APT σε αρρώστους με ιστορικό **ST** και σε υποτροπιάζοντα αθηροθρομβωτικά συμβάντα. Σε αυτή τη μελέτη πήραν μέρος 113 ασθενείς όπου υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε στο 46% ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη, στο 6,7% στην πρασουγρέλη και 0% στην τικαγρελόρη, αντίστοιχα. Μετά από προσαρμοσμένη APT, το 93% των ασθενών με HPR επέδειξαν φυσιολογική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων. Το πρωτεύον τελικό σημείο (καρδιακός θάνατος, ή υποτροπιάζον **ST** σε ένα χρόνο μετά την **ST**) παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς κατά τον έλεγχο και σε 23 ασθενείς της ιστορικής κοόρτης. Η αναλογία πιθανοτήτων προσαρμοσμένης APT στο πρωτεύον τελικό σημείο ήταν 0,26 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,11 έως 0,64, $p = 0,003$), ανεξάρτητα από τους πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες πριν από έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον τύπο του stent²⁴.

Συμπερασματικά, η θρόμβωση του stent (**ST**) των ασθενών με κλινική συμπτωματολογία που ελεγχθήκαν συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά HPR σε ασθενείς με **ST** μετά από προσαρμοσμένη APT. Αυτοί οι ασθενείς είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιακό θάνατο /ή υποτροπιάζουσα **ST** από τους ασθενείς με **ST** χωρίς προσαρμοσμένη APT. Όσον αφορά το υψηλό ποσοστό HPR στη κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με **ST**, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν ιδιαίτερα από τη στρατηγική της προσαρμοσμένης APT.²⁴

4^η μελέτη

Οι Biswas M, Kali MSK, Biswas TK, Ibrahim B²⁵. το 2020 παρουσίασαν μια μετανάλυση όπου συγκρίναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη στα πλαίσια της αντισταθμιστικής αγωγής

μετά από PCI σε ασθενείς που υπήρχαν πολυμορφισμοί στο γονότυπο του κυτοχρώματος P450 2C19. Σε αυτή την μετά- ανάλυση συμπεριλήφθηκαν εννέα μελέτες που περιλάμβαναν 16.132 ασθενείς με ACS. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Η ανάλυση μιας υποομάδας έδειξε ότι η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (RR 0,44; 95% CI: 0,25-0,74; P=0,002) και MI (RR 0,60; 95% CI: 0,44-0,81, P=0,0) ενώ άλλα κλινικά αποτελέσματα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μεταξύ αυτών των δύο ομάδων όπως εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 0,77; 95% CI: 0,43-1,38; P = 0,39), θρόμβωση stent (RR 0,67; 95% CI: 0,38-1,18; P = 0,17), ασταθής στηθάγχη (RR 0,55; 9031% CI: P = 0,42), και επαναγγείωση (RR 0,79, 95% CI: 0,28-2,24, P=0,66). Όσο αναφορά τις αιμορραγίες δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των ομάδων (RR 1,06, 95% CI: 0,88-1,28, P=0,55).

Συμπερασματικά η πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη μπορεί να θεωρηθούν ως καλύτερη θεραπευτική επιλογή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη για ασθενείς με ACS με πολυμορφισμούς στο γονότυπο του κυτοχρώματος με απώλεια λειτουργίας CYP2C19

5^η μελέτη

Σε μια ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2022 από τους Towashiraporn K, Krittayaphong R.²⁶ παρουσιάζουν την τυχαιοποιημένη μελέτη TRITON-TIMI στην οποία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης, ενός πιο ισχυρού ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y₁₂, σε σχέση με της κλοπιδογρέλης. Το 2007 επιλέχτηκαν 13.608 ασθενείς και κατηγοριοποιήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα λάμβανε δόση φόρτισης 60mg και ημερήσια δόση 10mg δόσης συντήρησης πρασουγρέλης και η άλλη ομάδα λάμβανε κλοπιδογρέλη 300 mg δόση φόρτισης και 75mg δόση συντήρησης. Διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ACS για τους οποίους είχε προγραμματιστεί PCI, η πρασουγρέλη υπερείχε όσον αφορά τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της οριστικής (**DST**) ή πιθανής (**PST**) θρόμβωσης stent, επαναλαμβανόμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και επαναλαμβανόμενων

καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Είναι απαραίτητο να σημειωθεί εδώ ότι μια υποανάλυση έδειξε ότι η χρήση της πρασουγρέλης σε άτομα >από 75 ετών και σε ασθενείς κάτω από 60 κιλά δεν έδειξε σημαντικά οφέλη. Σε άτομα με ιστορικό ισχαιμικού ή αιμορραγικού επεισοδίου πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της.

Επίσης σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζεται και η αποτελεσματικότητα ενός ακόμη ισχυρού ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y₁₂, της τικαγρελόρης που μελετήθηκε στην μελέτη PLATO. 18.624 ασθενείς με ACS χωριστήκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα λάμβανε δόση φόρτισης 180mg τικαγρελόρης ακολουθούμενη από δόση 90mg δύο φορές την ημέρα. Η δεύτερη ομάδα λάμβανε κλοπιδογρέλη με δόση φόρτισης από 300 έως 600mg, με 75mg ημερησίως στη συνέχεια. Και στις δύο ομάδες χορηγούνταν και ASA με δόση φόρτισης 325mg για όσους δεν είχαν λάβει προηγουμένως ασπιρίνη, ακολουθούμενη σε δόση από 75–100mg ημερησίως. Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας οφείλονταν στο χαμηλότερο ποσοστό θανάτου από αγγειακά αίτια και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μια υποανάλυση στο 61% όλων των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε PCI απέδειξε ότι η τικαγρελόρη μείωσε επίσης το ποσοστό θρόμβωσης του stent. Πρέπει να τονιστεί εδώ ότι ασπιρίνη σε δόση μεγαλύτερη από 100mg έχει φανεί ότι αναιρεί τα αποτελέσματα της τικαγρελόρης²⁶

Συμπέρασμα: Στη μελέτη TRITON-TIMI αποδείχτηκε ότι η πρασουγρέλη είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης στα σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent στους ασθενείς με ACS που θα υποβληθούν σε PCI, με το μειονέκτημα των αυξημένων αιμορραγικών επεισοδίων. Καθώς και στην μελέτη PLATO η τικαγρελόρη φάνηκε να υπερτερεί της κλοπιδογρέλης έχοντας λιγότερο ποσοστό θρομβώσεων των stents, καρδιαγγειακά συμβάντα, καθώς και λιγότερους θανάτους. Τα ποσοστά αιμορραγίας είναι παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις²⁷

6^η μελέτη

Το 2019 ο Schüpke S²⁸, et al παρουσίασαν τα αποτελέσματα από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη την ISAR-REACT 5 όπου συγκρίθηκαν η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη. Πρόκειται για μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη όπου συμμετείχαν 4.018

ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο μέσα σε 1 έτος. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (το τελικό σημείο ασφαλείας) ήταν η αιμορραγία. Οι ασθενείς μοιραστήκαν σε 2 ομάδες όπου η πρώτη λάμβανε ασπιρίνη 100mg μαζί με τικαγρελόρη σε δόση φόρτισης 180mg και στη συνέχεια δόση συντήρησης 90mg δύο φορές την ημέρα και η δεύτερη ομάδα πρασουγρέλη με δόση φόρτισης 60mg και δόση συντήρησης 10mg ημερησίως μαζί με ασπιρίνη 100mg. Στην ομάδα της τικαγρελόρης το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν πιο συχνό σε ποσοστό 9,3% έναντι 6,9% στην ομάδα της πρασουγρέλης. Πιο συγκεκριμένα στην ομάδα της τικαγρελόρης το ποσοστό θανάτου ήταν 4,5% του εμφράγματος 4,8% και του εγκεφαλικού 1,1% ενώ στην ομάδα της πρασουγρέλης ήταν 3,7%, 3,0%, 1,0% αντιστοίχως. Όσον αφορά τη θρόμβωση των stents η οριστική ή πιθανή **ST** εμφανίστηκε σε 1,3% στην ομάδα της τικαγρελόρης έναντι 1,0% στην ομάδα της πρασουγρέλης. Ενώ η οριστική **ST** εμφανίστηκε 1,1% στην ομάδα της τικαγρελόρης και 0,6% στην ομάδα που λάμβανε πρασουγρέλη. Επίσης το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ήταν οι μη απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες εμφανίστηκε στην ομάδα της τικαγρελόρης σε ποσοστό 5,4% και στην ομάδα της πρασουγρέλης σε ποσοστό 4,8%.

Συμπέρασμα: Η πρασουγρέλη είναι πιο αποτελεσματική από την τικαγρελόρη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που προχώρησαν σε PCI όσο αφορά την πρόληψη της θρόμβωσης των stents με παρόμοιο ποσοστό ασφάλειας όσο αναφορά την αιμορραγία.

7^η μελέτη

Το 2020 ο Sabouret,²⁹ P.et al σε μια ανασκόπηση που δημοσίευσαν παρουσίασε τις μελέτες για τη βέλτιστη διάρκεια της DAPT, μια από αυτές ήταν και η DAPT study. Σημαντική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική και διεθνής έρευνα που εξέτασε τα πιθανά οφέλη σε ασθενείς με ισχαιμία (9.961) της παρατεταμένης θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y₁₂ για 30 έναντι 12 μηνών σε συνδυασμό με ασπιρίνη σε στεφανιαίους ασθενείς που έκαναν PCI. Σε εκείνη τη μελέτη, τα οφέλη (μείωση της

θρόμβωσης του stent και εμφράγματος του μυοκαρδίου) δυστυχώς λόγω της υπερβολικής αιμορραγίας και της αύξησης της μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας, αμφισβητήθηκαν. Τα περισσότερα από τα οφέλη παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά την έναρξη.

Συμπέρασμα. Η παρατεταμένη DAPT > 12 μήνες ήταν κυρίως ευεργετική για ισχαιμικούς ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με ιστορικό αθηροθρομβωτικών επεισοδίων.

2.3.2 Αντιπηκτική αγωγή

Η Επιστημονική κοινότητα βασισμένη στο ότι η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται μέσω τριών οδών, της κυκλοοξυγενάσης¹ (COX-1), της οδού ADP-P2Y₁₂ και της οδού της θρομβίνης μελέτησε αν τα αντιπηκτικά φάρμακα (DOAC) που αναστέλλουν τον παράγοντα Χα βοηθούν στη μείωση των ισχαιμικών συμβάντων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε συνδυασμό ή όχι με τα αντιαιμοπεταλιακά.

8^η μελέτη

Τον Απρίλιο του 2023³⁰ ο Sibbing D, Et al σε μία ανασκόπηση παρουσίασαν τα δεδομένα από τις μελέτες ATLAS ACS 2-TIMI 51 και COMPASS. Στην μελέτη ATLAS ACS 2-TIMI 51 15.526 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μοιράστηκαν σε τρεις ομάδες. Όλες οι ομάδες έλαβαν DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (ή τικλοπιδίνη). Στην πρώτη ομάδα προστέθηκε ριβαροξαμπάνη 2.5mg (δύο φορές την ημέρα), στη δεύτερη ομάδα ριβαροξαμπάνη 5mg (δύο φορές την ημέρα) και στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, placebo. Μετά από παρακολούθηση 31 μηνών φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα καθώς και τη θρόμβωση του stent. Αυξήθηκε ο κίνδυνος των μείζονων αιμορραγιών όχι όμως των θανατηφόρων και κυρίως στην ομάδα με την ριβαροξαμπάνη των 2.5mg

Και στη μελέτη COMPASS 27.395 ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο χωρίστηκαν σε ομάδες. Στη μια δόθηκε rivaroxaban (2,5mg δύο φορές την ημέρα) συν ασπιρίνη (100mg μία φορά την ημέρα). Στη δεύτερη ομάδα τέθηκε rivaroxaban (5mg

δύο φορές την ημέρα) συν εικονικό φάρμακο και στην τρίτη ομάδα μόνο ασπιρίνη (100mg μια φορά τη μέρα). Το πρωτεύοντα καταληκτικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη διακόπηκε λόγω ανωτερότητας της ομάδας rivaroxaban συν ασπιρίνης μετά από μέση παρακολούθηση 23 μηνών.

Συμπερασματικά, στη μελέτη ATLAS ADS 2-TIMI 51 φάνηκε ότι η rivaroxaban μαζί με διπλή αντιαιμοπεταλιακή μειώνει τα ισχαιμικά συμβάντα, καθώς και τη θρόμβωση των stents σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αυξάνοντας ταυτόχρονα και τις αιμορραγίες. Επίσης στη μελέτη COMPASS η rivaroxaban μαζί με ASA σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο είχε καλύτερα αποτελέσματα όσο αναφορά τα ισχαιμικά συμβάντα.

9^η μελέτη

Το 2017³¹ δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης GEMINI-ACS1 phase II study. 3033 άτομα με πρόσφατο ACS<10 μέρες συμμετείχαν στην έρευνα. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη λάμβανε rivaroxaban 2,5mg δύο φορές ημερησίως και ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y12 (ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως ή τικαγρελόρη 90mg δύο φορές την ημέρα) και η δεύτερη ασπιρίνη 100mg ημερησίως και ένα P2Y12. Η αιμορραγία ήταν το πρώτο καταληκτικό σημείο που ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση του stent ήταν επίσης το ίδιο

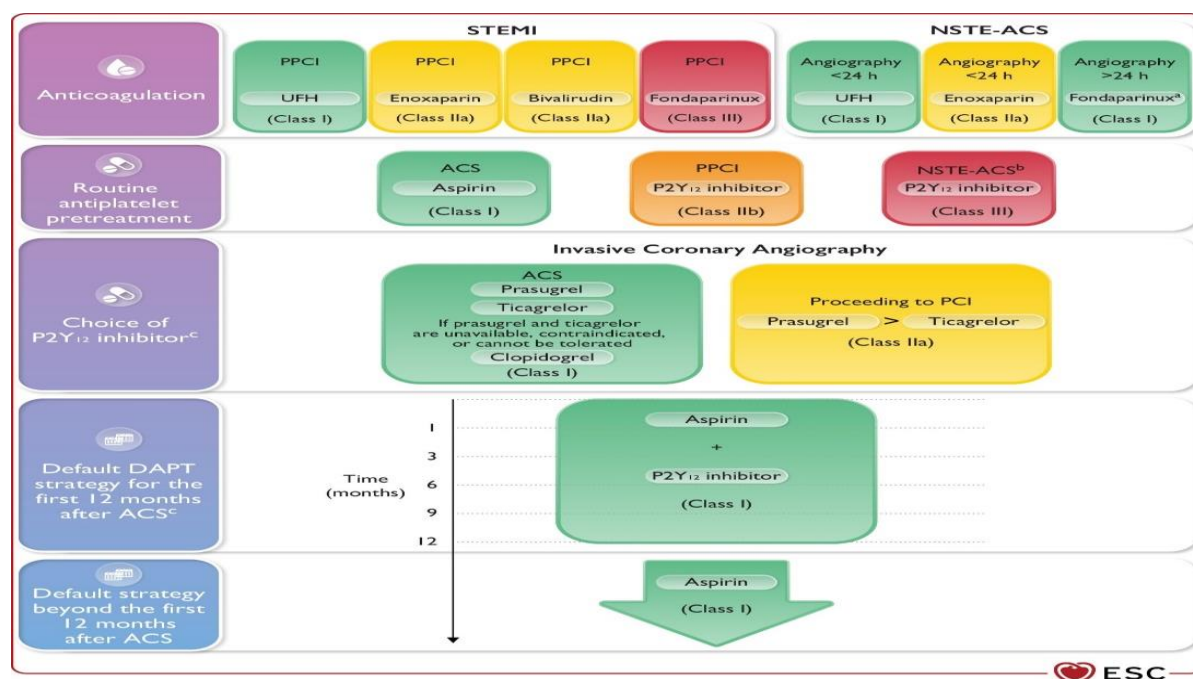
Συμπέρασμα. Σε αυτή τη μελέτη δεν φαίνεται αύξηση ή μείωση στα περιστατικά θρόμβωσης των stent είτε με rivaroxaban 2,5mg και ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y12 είτε με ασπιρίνη και ανταγωνιστή του P2Y12.

2.3.3 Κατευθυντήριες συστάσεις.(Guidelines)

Η θρόμβωση των stent αν και σπάνια συνεχίζει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα λόγω της σοβαρότητας της. Η υποτροπή της θρόμβωσης φαίνεται να συμβαίνει τους

πρώτους μήνες για αυτό και συστήνεται στα ACS μετά από επαναγγείωση να λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ASA και έναν ισχυρό ανταγωνιστή 2PY12 (prasugrel ή ticagrelor) έναντι της clopidogrel για 12 μήνες. Βασιζόμενη στις μελέτες TRITON TIMI 38 και PLATO που δείχνουν μείωση της θρόμβωσης του stent κατά 50% σε ασθενείς που λαμβάνουν prasugrel ή ticagrelor έναντι της clopidogrel.³²

Πηγή 32



Η παράταση ή όχι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT) εξαρτάται από τον υψηλό ισχαιμικό ή τον αιμορραγικό κίνδυνο που έχει ο ασθενής. Αν ο ισχαιμικός κίνδυνος είναι υψηλός συστήνεται (IIa) παράτασή της DAPT πάνω από 12 μήνες ή και περισσότερο σύμφωνα με τις μελέτες COMPASS, DAPT trials, PEGASUS TIMI-54³²

Η εκτίμηση του ισχαιμικού κινδύνου γίνεται με βάση κάποια κριτήρια που πρέπει να έχει ο ασθενής. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 είναι δημοσιευμένα τα κριτήρια αυτά. Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή, χρόνια νεφρική νόσος με eGFR15/19 ml/min,1.73m², πολυγγειακή στεφανιαία νόσος,(CAD,PAD),στεφανιαία νόσος κάτω των 45 ετών και συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος ρευματοειδής αρθρίτιδα)

καθώς και η ύπαρξη stents, ο αριθμός τους >από 3, το μήκος τους ή τυχών προηγούμενη θρόμβωση stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αναλόγως τον αριθμό των κριτηρίων που πληροί ο ασθενής κατατάσσεται σε υψηλού ή μετρίου θρομβωτικού κινδύνου³³

Η αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως με το προφίλ του κάθε αρρώστου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020 για την διαχείριση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST δίνεται σύσταση (IIA) ότι <<μετά την εμφύτευση stent με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (PRECISE-DAPT ≥ 25), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ μετά από 3 μήνες>>.³⁴ Το PRECISE-DAPT score αποτελείται από πέντε παράγοντες: τον αιματοκρίτη, τα λευκά αιμοσφαίρια, την ηλικία του ασθενούς, το GFR και το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας. Αν το PRECISE-DAPT score είναι πάνω ή ίσο με 25 φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας και δεν επωφελούνται περισσότερο από παράταση της DAPT >12 μήνες³⁵

2.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στόχος της ανασκόπησης αυτής ήταν να αναδειχτεί μέσα από τις διάφορες μελέτες τις τελευταίας δεκαετίας η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή για τη θρόμβωση των στεφανιαίων stents.

Η θρόμβωση των stents αποτελεί μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή και αρκετές φορές θανατηφόρα. Η εξέλιξη της τεχνολογίας των stents και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή την έχουν περιορίσει πολύ. Το γεγονός όμως που σε άτομα υπό αγωγή υπάρχουν περιστατικά θρόμβωσης έκανε τους ερευνητές να διεξάγουν έρευνες για τον εντοπισμό της αιτίας.

Ο Zhang JJ et al στη μελέτη που παρουσίασαν φάνηκε ότι από τα άτομα που μελετήθηκαν αυτά που είχαν εμφάνιση θρόμβωση του stent είχαν το 6,8% υψηλή αντιδραστικότητα στην ασπιρίνη και το 32,7% στην κλοπιδογρέλη.

Και στη μελέτη ADAPT-DES ο Stuckey TD και η ομάδα του επιβεβαιώνει την ισχυρή σχέση της υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων με ισχαιμικά και θρομβωτικά επεισόδια μετά την εμφύτευση DES.

Σε μία παλιότερη μελέτη ο Godschalk TC, et al παρατήρησαν ότι άτομα με θρόμβωση του stent που λάμβαναν προσαρμοσμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρουσίαζαν χαμηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων, έτσι οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η προσαρμοσμένη APT θα ωφελήσει και θα τους προφυλάξει από ισχαιμικά συμβάντα όπως (θρόμβωση του stent) αυτούς που είναι υπό κλοπιδογρέλη. Είναι σκόπιμο να αναφερθεί εδώ και η ARCTIC study η οποία αναφέρει ότι μετά από μελέτη 2240 ατόμων η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικές εκδηλώσεις μετά από διαδερμική επαναγγείωση³⁶

Η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη φάνηκε ότι οφείλεται σε πολυμορφισμούς του κυτοχρώματος P450 2C19 του ήπατος. Ενώ το CYP2C19 φυσιολογικά παίζει ρόλο στην μετατροπή της κλοπιδογρέλης σε ενεργό φάρμακο, η μετάλλαξη CYP2C19*2, σχετίζεται με μειωμένη ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης, που οδηγεί σε συχνότερα ισχαιμικά συμβάντα, όπως η θρόμβωση του stent.³⁷ Έτσι ο Biswas M, και οι συνεργάτες του οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα από μια μετανάλυση που έκαναν και δημοσίευσαν το 2021 ότι, η πρασουργέλη και η τικαγρελόρη, είναι πιο αποτελεσματικές και πιο ασφαλείς από την κλοπιδογρέλη στο πλαίσιο της DAPT σε ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε PCI και φέρουν πολυμορφισμούς στο γονότυπο του κυτοχρώματος με απώλεια λειτουργίας CYP2C19.

Η ασφάλεια αλλά και η αποτελεσματικότητα της πρασουργέλης σε δόση φόρτισης 60mg εφάπαξ και στη συνέχεια 10mg μια φορά την ημέρα σε συγχορήγηση με ασπιρίνη 100mg έναντι της κλοπιδογρέλης στα πλαίσια της DAPT μετά από αγγειοπλαστική αποδείχτηκε στην μελέτη TRITON- TIMI ότι υπερτερούσε στην πρόληψη της θρόμβωσης των stents. Στη μελέτη PLATO επίσης η τικαγρελόρη με δόση φόρτισης 180mg εφάπαξ και 90mg δύο φορές μαζί με ασπιρίνη 100mg την ημέρα είχε καλύτερα αποτελέσματα από την κλοπιδογρέλη στα πλαίσια της DAPT όσο αφορά τα θρομβωτικά συμβάντα. Βασιζόμενη σε αυτές τις έρευνες πραγματοποιήθηκε το 2019 η ISAR- REACT 5 study όπου η πρασουργέλη έδειξε καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με την τικαγρελόρη.

Η βέλτιστη διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έγινε αντικείμενο έρευνας και μελέτης. Μια από αυτές ήταν και η DAPT-study όπου φάνηκε ότι η παράταση της DAPT>

12 μήνες ήταν κυρίως ευεργετική για ισχαιμικούς ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με ιστορικό αθηροθρομβωτικών επεισοδίων.

Η χρήση των αντιπηκτικών φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρολό στα πλαίσια της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από PCI. Αν και στην μελέτη GEMINI-ACS-1 δεν υπάρχει σαφής διαφορά στην αιμορραγία και στα ισχαιμικά με την προσθήκη ριβαροξαμπάνης 2,5mg και P2Y12 σε σχέση με χορήγηση ασπιρίνης με P2Y12, στη μελέτη ATLAS ACS 2–TIMI 51 study η προσθήκη ριβαροξαμπάνη 2,5mg στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έδειξε μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων όπως και στην μελέτη COMPASS ο κίνδυνος μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σταθερή καρδιαγγειακή νόσο με rivaroxaban 2,5mg μαζί με την ασπιρίνη

Με οδηγό τις διάφορες έρευνες οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2017, προτείνουν εντατικοποίηση της αγωγής με ένα πιο ισχυρό ανταγωνιστή P2Y12 μετά από ένα επεισόδιο ST, έναντι της κλοπιδογρέλης καθώς και η διάρκεια της DAPT πρέπει να είναι πάνω από 12 μήνες όταν οι ασθενείς είναι πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, εφόσον φυσικά δεν έχει συμβεί κάποια σημαντική για τη ζωή αιμορραγία κατά τη διάρκεια της χορήγησης της.

3.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θρόμβωση των stents αν και όχι και τόσο συχνή αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή και επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς. Η αντιμετώπισή της πρέπει να είναι άμεση. Η πρόληψη της υποτροπής βασίζεται στη σωστή φαρμακευτική αγωγή εξατομικευμένη για κάθε ασθενή σύμφωνα πάντα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Η εξέλιξη της τεχνολογίας και η τελειοποίηση των ενδοπροθέσεων καθώς και η ανάπτυξη νέων αντιθρομβωτικών φαρμάκων ίσως οδηγήσουν στην εξάλειψη της στο μέλλον.

4.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1177:1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1. PMID: 32246442.
2. Khandkar C, Madhavan MV, Weaver JC, Celermajer DS, Karimi Galougahi K. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes—From Mechanistic Insights to Targeted Therapies. *Cells*. 2021; 10(4):865. doi:org/10.3390/cells10040865
3. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 May;10(5):582-593. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.03.005.
4. Saito Y, Oyama K, Tsujita K, Yasuda S, Kobayashi Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond. *J Cardiol*. 2023 Feb;81(2):168-178. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.003.
5. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *J Pers Med*. 2018 Oct 1;8(4):33. doi: 10.3390/jpm8040033
6. McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M. The evolution of coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Mar;16(3):219-228. doi: 10.1080/14779072.2018.
7. Smilowitz NR, Feit F. The History of Primary Angioplasty and Stenting for Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Jan;18(1):5. doi: 10.1007/s11886-015-0681-x.
8. Ahmed I, Hajouli S. Left Heart Cardiac Catheterization. [Updated 2023 Jul 30]. In: StatPearls [Internet].

9. Valdes PJ, Akbar H, Kahloon RA, et al. Intracoronary Stents. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2024Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507788/>
10. Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. Coronary Stents. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet].
11. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7(6):126. <https://doi.org/10.3390/jcm7060126>
12. Bami P, Fischer Q, Pham V, Seret G, Varenne O, Picard F. Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(21):6711. doi.org/10.3390/jcm12216711
13. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, Sudhir K, Smith RS, Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Metaanalysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: Final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical evaluation of the Xience v everolimus eluting coronary stent system in the treatment of p. JACC Cardiovasc Interv JACC Cardiovasc Interv; 2013;6:914–92
14. Ho M-Y, Chen C-C, Wang C-Y, Chang S-H, Hsieh M-J, Lee C-H, Wu VC-C, Hsieh I-C. The Development of Coronary Artery Stents: From Bare-Metal to Bio-Resorbable Types. *Metals*. 2016; 6(7):168. <https://doi.org/10.3390/met6070168>
15. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 12;70(23):2852-2862. doi: 10.1016/j.jacc.

16.Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary Stent Thrombosis- Predictors and Prevention. Dtsch Arztebl Int. 2020 May 1;117(18):320-326. doi: 10.3238/arztebl.2020.0320.

17. Modi K, Soos MP, Mahajan K. Stent Thrombosis. [Updated 2023 Jul 25]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441908>

18.Condello F, Spaccarotella C, Sorrentino S, Indolfi C, Stefanini GG, Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. J Clin Med. 2023 Feb 3;12(3):1238. doi: 10.3390/jcm12031238. PMID: 36769886; PMCID: PMC9917386.

19. Kuramitsu S, Sonoda S, Ando K, Otake H, Natsuaki M, Anai R, Honda Y, Kadota K, Kobayashi Y, Kimura T. Drug-eluting stent thrombosis: current and future perspectives. Cardiovasc Interv Ther. 2021 Apr;36(2):158-168. doi: 10.1007/s12928-021-00754-x. Epub 2021 Jan 13

20. Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Räber L, Adriaenssens T, Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. Nat Rev Cardiol. 2019 Apr;16(4):243-256. doi: 10.1038/s41569-018-0118-5.

21. Bimmer E. Claessen, José P.S. Henriques, Farouc A. Jaffer, Roxana Mehran, Jan J. Piek, George D. Dangas, Stent Thrombosis: A Clinical Perspective, JACC: Cardiovascular Interventions, Volume 10, 2014, Pages 1081-1092, ISSN 1936-8798. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.05.016>.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

22. Zhang JJ, Gao XF, Ge Z, Tian NL, Liu ZZ, Lin S, Ye F, Chen SL. High platelet reactivity affects the clinical outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention.

BMC Cardiovasc Disord. 2016 Nov 29;16(1):240. doi: [10.1186/s12872-016-0394-0](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0394-0)
PMID: 27894260; PMCID: PMC5126985

23. Stuckey TD, Kirtane AJ, Brodie BR, Witzenbichler B, Litherland C, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri EL Jr, Gurbel PA, Mehran R, G  n  reux P, Ben-Yehuda O, Simonton CA, Stone GW; ADAPT-DES Investigators. Impact of Aspirin and Clopidogrel Hyporesponsiveness in Patients Treated with Drug-Eluting Stents: 2-Year Results of a Prospective, Multicenter Registry Study. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Aug 28;10(16):1607-1617. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.059. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28780034.

24. Godschalk TC, Willemsen LM, Zwart B, Bergmeijer TO, Janssen PWA, Kelder JC, Hackeng CM, Ten Berg JM. Effect of Tailored Antiplatelet Therapy to Reduce Recurrent Stent Thrombosis and Cardiac Death After a First Episode of Stent Thrombosis. Am J Cardiol. 2017 May 15;119(10):1500-1506. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.033. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28318511.

25. Biswas M, Kali MSK, Biswas TK, Ibrahim B. Risk of major adverse cardiovascular events of *CYP2C19* loss-of-function genotype guided prasugrel/ticagrelor vs clopidogrel therapy for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Platelets. 2021 Jul 4;32(5):591-600. doi: 10.1080/09537104.2020.1792871. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32664772.

26. Towashiraporn K, Krittayaphong R. Current Perspectives on Antithrombotic Therapy for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. Int J Gen Med. 2022 Mar 3; 15:2397-2414. doi: 10.2147/IJGM.S289295. PMID: 35264877; PMCID: PMC8901254.

27. Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M, Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Nov 29;18(1):217. doi: 10.1186/s12872-018-0948-4. PMID: 30497387; PMCID: PMC6267904.

28. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes Published September 1, 2019, N Engl J Med 2019;381:1524-1534

doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973)

29. Sabouret, P., Savage, M.P., Fischman, D. *et al.* Complexity of Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 21, 21–34 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00414-0>

30. Sibbing D, Blaha MJ, Chawla R, LaValle-Cobo A, Kishore A, Lanas A, Li L, Santilli F, Schnell O, Shi Z. Dual-pathway Inhibition with Low-dose Aspirin and Rivaroxaban versus Aspirin Monotherapy in Patients with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol.* 2023 Apr 5;19:e01. doi: 10.15420/ecr.2023.40. PMID: 38708371; PMCID: PMC11066851

31. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Powsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Stony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Güray Ü, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2017 May 6;389(10081):1799-1808. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30751-1. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28325638.

32. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720– 3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

33. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, Glenn N Levine, ESC Scientific Document Group , ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) , ESC National Cardiac Societies , 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213– 260, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>

34. Hudzik B, Błachut A, Lesiak M, Kubica J, Wojakowski W, Gąsior M. Summary of the European Society of Cardiology guidelines on dual antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol.* 2022;80(10):974-989. doi: 10.33963/KP. a2022.0198. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36036339.

35. Cole R Clifford, Rene Boudreau, Sarah Visintini, Nathan Orr, Angel Y N Fu, Nikita Malhotra, Quinton Barry, Derek Y F So, The association of PRECISE-DAPT score with ischemic outcomes in patients taking dual antiplatelet therapy following percutaneous

coronary intervention: a meta-analysis, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 8, Issue 5, September 2022, Pages 511–518, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab080>

36. Montalescot G, Rangé G, Silvain J, Bonnet JL, Boueri Z, Barthélémy O, Cayla G, Belle L, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Collet JP; ARCTIC Investigators. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2136-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007524. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24718568.

37. Wei YQ, Wang DG, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7): e0132561. doi: 10.1371/journal.pone.0132561. PMID: 26147597; PMCID: PMC4493116.

