



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

υπό

Δουλαπποσή Βασιλικής- Ιωάννας
νοσηλεύτρια

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Δημήτριος Σαγρής, Παθολόγος, Επιμελητής Β'ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική,
ΠΓΝ Λάρισας
3. Κωνσταντίνος Σπανός, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β'ΕΣΥ,
Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου
Σύρου " Βαρδάκειο κ Πρώιο " Γενικού Νοσοκομείου- Κ.Υ. Νάξου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Diabetes Mellitus and Antithrombotic Treatment

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του Τμήματος Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες καθηγητές μου, κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα και κ. Δημήτριο Σαγρή, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφεραν σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας, με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Βασιλική Σπηλιώτη και την Ελένη Κλέτσου, γραμματεία του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» για την εύρυθμη λειτουργία αυτού και την άμεση ανταπόκρισή τους σε κάθε επικοινωνία, απορία και ανησυχία που είχα.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και στο σύζυγό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και συνεπώς αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσία κολπικής μαρμαρυγής και φλεβικής θρομβοεμβολής. Η αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και η εξασθενημένη ινωδολύση δευτερογενώς σε ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στους παράγοντες πήξης είναι οι κεντρικοί μηχανισμοί της θρόμβωσης. Μια σειρά από αντιθρομβωτικά και αντιπηκτικά φάρμακα είναι πλέον διαθέσιμα. Η αντιθρομβωτική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και καθιερωμένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Η εντατικοποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας συνήθως ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης ενός αθηροθρομβωτικού επεισοδίου ή σε άτομα με χρόνια στεφανιαία σύνδρομο που διατρέχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο, υπό την προϋπόθεση να υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας. Οι κλινικές αποφάσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται αξιολογώντας τους κινδύνους ισχαιμίας και αιμορραγίας ενός ασθενή.

Λέξεις - κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, θρόμβωση, αντιθρομβωτική θεραπεία, καρδιαγγειακή νόσος, στεφανιαία νόσος, αντιθρομβωτικοί παράγοντες, πρόληψη

Abstract

Diabetes mellitus is a strong, independent risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular disease and thus atherothrombotic events. Compared with people without diabetes mellitus, people with diabetes mellitus are at increased risk of cardioembolic stroke in the presence of atrial fibrillation and venous thromboembolism. Increased platelet activity and impaired fibrinolysis secondary to quantitative and qualitative changes in coagulation factors are the central mechanisms of thrombosis. A number of antithrombotic and anticoagulant drugs are now available. Antithrombotic therapy should be considered in all individuals with diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease. Intensification of antithrombotic therapy is usually indicated during the acute phase of an atherothrombotic episode or in persons with chronic coronary syndromes who are at high ischemic risk, provided it outweighs the bleeding risk. Clinical decisions regarding antithrombotic therapy should be made by assessing a patient's ischemia and bleeding risks.

Key words: diabetes mellitus, thrombosis, antithrombotic therapy, cardiovascular disease, coronary artery disease, antithrombotic agents, prevention

Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων

5HT	5 - Hydroxytryptamine
ADP	Adenosine Diphosphate
ATP	Adenosine Triphosphate
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
COX	Cyclo - Oxygenase
CPTP	Cyclopentyltriazolopyrimidine
CYP	Cytochrome
ENT1	Equilibrated Nucleoside Transporter type 1
ERDP	Extended - Release Dipyridamole
GP	Glycoprotein
GPI	Glycoprotein Inhibitor
IGF - 1	Insulin - like Growth Factor - 1
IRS	Insulin Receptor Substrate
PKB	Protein Kinase B
PKC	Protein Kinase C
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TXA2	Thromboxane A2
VKAs	Vitamin K Antagonists
vWF	von Willebrand Factor
NO	Nitric Oxide

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Το φάσμα των οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων που σχετίζονται με θρόμβωση και αιμόσταση στον σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [7].....	12
Εικόνα 2: Ο σακχαρώδης διαβήτης ενισχύει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με επακόλουθη μείωση στην έκφραση / απελευθέρωση μορίων που μπορούν να μειώσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβου. Adapted from [9]	14
Εικόνα 3: Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής απόκρισης. Adapted from [7].....	15
Εικόνα 4: Περίληψη αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών θεραπειών σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακή νόσο. Adapted from [9]	43

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αποτελέσματα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη με από του στόματος αντιθρομβωτική θεραπεία. Adapted from [14]	23
Πίνακας 2: Πρωτογενής πρόληψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [9]	32
Πίνακας 3: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]	36
Πίνακας 4: Δοκιμές αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο. Adapted from [88]	37
Πίνακας 5: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]	43
Πίνακας 6: Δευτερογενής πρόληψη σταθερής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [9]	44
Πίνακας 7: Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Adapted from [9]	51
Πίνακας 8: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]	56
Πίνακας 9: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]	62
Πίνακας 10: ενδείξεις χρήσης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων.	63

Περιεχόμενα

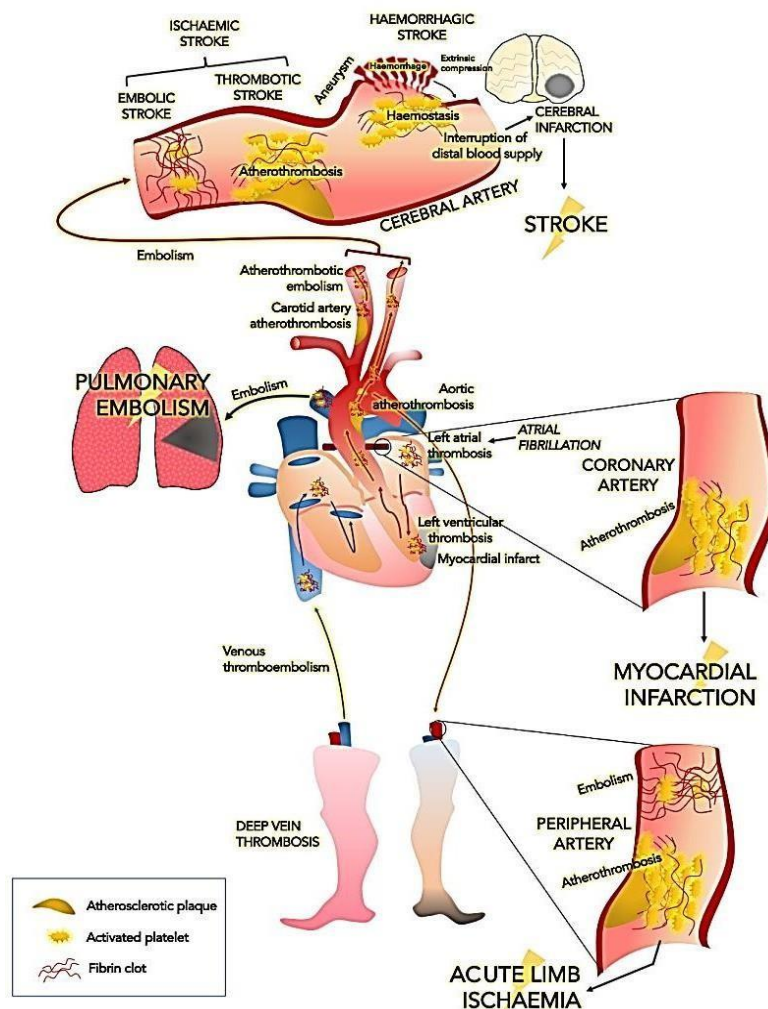
Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη	4
Abstract	5
Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμων.....	6
Κατάλογος Εικόνων	7
Κατάλογος Πινάκων	8
Περιεχόμενα.....	9
Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 1 ^ο : Θρομβωτικό περιβάλλον σε σακχαρώδη διαβήτη.....	14
1.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.....	15
1.2 Υπεργλυκαιμία και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων.....	16
1.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων.....	17
1.4 Συνυπάρχουσες μεταβολικές καταστάσεις και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων	18
1.5 Ενεργοποίηση καταρράκτη πήξης	18
Κεφάλαιο 2 ^ο : Αντιθρομβωτικοί παράγοντες	20
2.1 Ασπιρίνη.....	20
2.2 Ανταγωνιστές υποδοχέα P2Y ₁₂	21
2.2.1 Κλοπιδογρέλη.....	22
2.2.2 Πρασουγρέλη.....	24
2.2.2 Τικαγρελόρη.....	26
2.3 Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa.....	28
2.4 Άλλες αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις	29
2.5 Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες 19977-PB1-9005-R2.....	29
Κεφάλαιο 3 ^ο : Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων στον σακχαρώδη διαβήτη.....	31
Κεφάλαιο 4 ^ο : Δευτερογενής πρόληψη	37
4.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο	37
4.1.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.....	37
4.1.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο	44
4.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.....	50

4.2.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο	52
4.2.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο	53
4.2.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με επαναγγείωση	55
4.3 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο.....	57
4.3.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο	57
4.3.2 Μακροχρόνια πρόληψη μη - καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου	61
Συμπεράσματα - Σύνοψη	64
Αναφορές	65

Εισαγωγή

Παρά τις προόδους στην κατανόηση, τη διάγνωση και τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό και παραμένει ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, συμβάλλοντας σε σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα και μειωμένο προσδόκιμο ζωής [1-3]. Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος χαρακτηρίζεται από ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων και μπορεί να περιλαμβάνει οξείες εκδηλώσεις, όπως οξεία στεφανιαία σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της ασταθούς στηθάγχης, θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξεία ισχαιμία των άκρων (Εικόνα 1). Ομοίως, η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες παθήσεις, όπως χρόνια στεφανιαία σύνδρομο, όπως για παράδειγμα σύνδρομο με σταθερή στηθάγχη ή ιστορικό MI > 1 έτος πριν, καθώς και σε χρόνια αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων [4].

Τα περισσότερα οξεία συμβάντα σε περιβάλλον αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου προκαλούνται από θρόμβωση. Η αιμοστατική απόκριση έχει σημαντικό φυσιολογικό ρόλο στην απόκριση στο τραύμα, αλλά, εάν ενεργοποιηθεί ακατάλληλα, μπορεί να διεγείρει τη θρόμβωση [5]. Οι κλινικές επιδράσεις της θρόμβωσης προκύπτουν κυρίως από τη θέση της· στις στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο – έμφραγμα του μυοκαρδίου – ασταθή στηθάγχη, στις εγκεφαλικές αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο, στις περιφερικές αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ισχαιμία των άκρων και στις εν τω βάθει φλέβες μπορεί να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Εναλλακτικά, ένας θρόμβος μπορεί να εμβολίσει, οδηγώντας σε ποικίλες εκδηλώσεις όπως οξεία πνευμονική εμβολή ή εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο [4,6]. Εκτός από αθηροσκληρωτικές νόσους, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, δευτεροπαθώς σε κολπική θρόμβωση και επακόλουθα καρδιοεμβολικά επεισόδια [7].



Εικόνα 1: Το φάσμα των οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων που σχετίζονται με θρόμβωση και αιμόσταση στον σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [7]

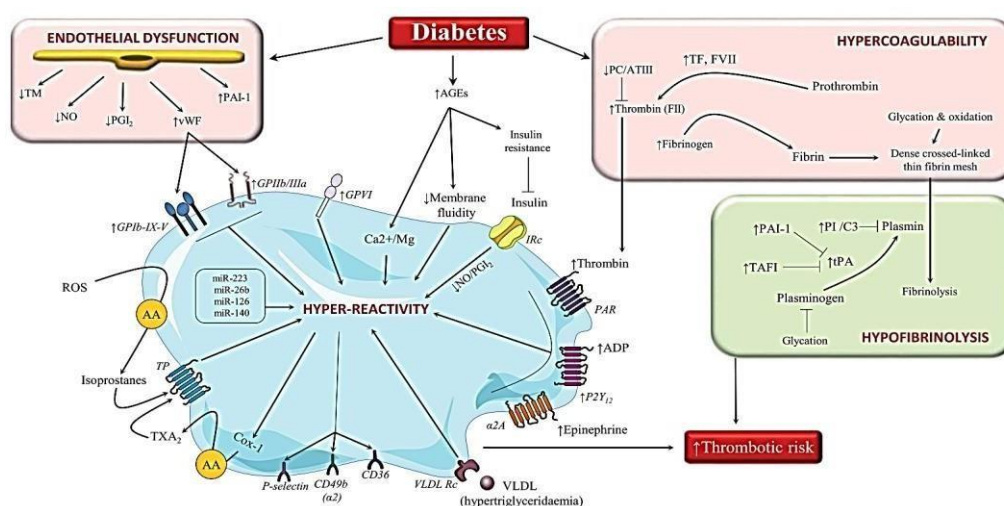
Υπάρχουν σαφείς δεσμοί μεταξύ των παθολογικών διεργασιών που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη και εκείνων που ευθύνονται για την αθηρογένεση και τη θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη πήξης [8]. Οι τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση των αγγειακών αποτελεσμάτων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη εστιάζουν στην επαναγγείωση των οξέων αθηροθρομβωτικών αποφράξεων, όπου είναι δυνατόν, σε συνδυασμό με πρώιμη εισαγωγή αντιθρομβωτικών θεραπειών. Αυτό συνεχίζεται μακροπρόθεσμα σε συνδυασμό με πολυπαραγοντική θεραπεία που στοχεύει στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και τη βελτιστοποίηση της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης (άλλοι παράγοντες κινδύνου), για τον περιορισμό της εξέλιξης της αγγειακής παθολογίας [9].

Η αντιθρομβωτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας και της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, έχει καταστεί βασικό συστατικό της θεραπείας και της πρόληψης αθηροθρομβωτικών και καρδιοεμβολικών επεισοδίων. Η αντιθρομβωτική θεραπεία έχει εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο ως προς το εύρος των διαθέσιμων φαρμάκων όσο και ως προς την κατανόηση του καλύτερου τρόπου χρήσης τους [10]. Ενώ η αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο, κυρίως ενός συνδυασμού μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, οδηγεί επίσης σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η εξισορρόπηση αυτών των κινδύνων είναι κεντρικής σημασίας για την ερμηνεία των κλινικών δεδομένων και την ανάπτυξη θεραπευτικών συστάσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [11].

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, θα εξεταστούν οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της θρόμβωσης και οι πιο πρόσφατες αντιθρομβωτικές θεραπείες για τη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και της εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Με ειδική αναφορά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, θα αξιολογηθούν στοιχεία περί αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών πλαισίων, τονίζοντας τις τρέχουσες θεραπευτικές συστάσεις και τους τομείς που απαιτούν περισσότερη έρευνα.

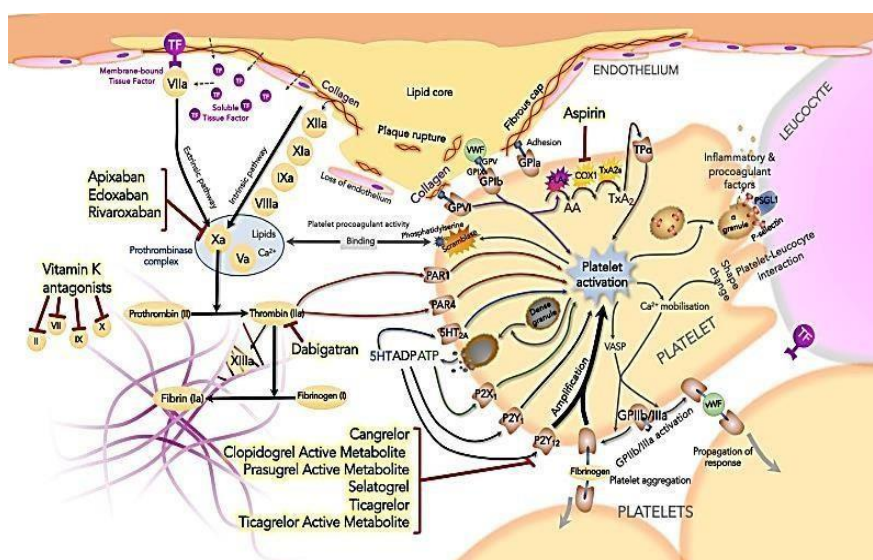
Κεφάλαιο 1ο: Θρομβωτικό περιβάλλον σε σακχαρώδη διαβήτη

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι επιρρεπή τόσο σε αρτηριακή όσο και σε φλεβική θρόμβωση [12]. Η αιτία είναι πιθανώς πολυπαραγοντική. Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από πολλαπλές παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας φλεγμονής, της υπεργλυκαιμίας, του οξειδωτικού στρες και των σχετιζόμενων μεταβολικών καταστάσεων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, που προκαλούν βλάβες στο ενδοθήλιο και συμβάλλουν στην αύξηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα ένα προθρομβωτικό περιβάλλον [9,13] (Εικόνα 2). Το προθρομβωτικό και φλεγμονώδες περιβάλλον σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συμβάλλουν στην επιταχυνόμενη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, καθώς και στην επιδείνωση του κινδύνου θρόμβωσης ως απόκριση σε ρήξη μίας αθηρωματικής πλάκας [14].



Εικόνα 2: Ο σακχαρώδης διαβήτης ενισχύει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με επακόλουθη μείωση στην έκφραση / απελευθέρωση μορίων που μπορούν να μειώσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβου. Adapted from [9]

Όπως περιγράφεται στην τριάδα του Virchow, οι προθρομβωτικές αλλαγές στη ροή του αίματος, στα συστατικά και / ή στο τοίχωμα των αγγείων μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση. Σε γενικές γραμμές, η θρόμβωση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον καταρράκτη πήξης (Εικόνα 3) [7].



Εικόνα 3: Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής απόκρισης. Adapted from [7]

1.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λαμβάνει χώρα συνήθως μετά από βλάβη του ενδοθηλίου και ρήξη ή διάβρωση της αθηροσκληρωτικής πλάκας, με αποτέλεσμα την έκθεση των συστατικών του αίματος σε προθρομβωτικές ουσίες, όπως το κολλαγόνο. Η έκθεση στο κολλαγόνο οδηγεί σε προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων μέσω του υποδοχέα γλυκοπρωτεΐνης - Ia (Glycoprotein, GP) - Ia. Ο GPIb σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με παράγοντες πήξης IX, V και με τον παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF), ενισχύοντας την προσκόλληση [7].

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει πολλές βασικές διεργασίες. Οι αλλαγές στον κυτταροσκελετό οδηγούν σε σχηματισμό φιλοπόδων, που μπορεί να διευκολύνουν τη μηχανική προσκόλληση των αιμοπεταλίων και του ινώδους στο τοίχωμα του αγγείου (Aslan et al., 2012). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει επίσης την απελευθέρωση

αραχιδονικού οξέος από την κυτταρική μεμβράνη, το οποίο μετατρέπεται τοπικά σε θρομβοξάνη A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂) από την κυκλοοξυγενάση (Cyclo - Oxygenase, COX) 1 και την συνθάση TXA₂. Η TXA₂, μέσω του υποδοχέα TP - α, συμβάλλει περαιτέρω στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [7].

Επίσης, κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης, τα αιμοπετάλια υφίστανται αποκοκκίωση. Οι κόκκοι περιέχουν προπηκτικούς και προφλεγμονώδεις παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της P - σελεκτίνης. Η P - σελεκτίνη μεσολαβεί στην συσσώρευση αιμοπεταλίων - λευκοκυττάρων, συμβάλλοντας σε μια φλεγμονώδη απόκριση. Οι κόκκοι περιέχουν επίσης τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate, ATP), διφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Diphosphate, ADP) και 5 - υδροξυτρυπταμίνη (5 - Hydroxytryptamine, 5HT), επίσης γνωστή ως σεροτονίνη. Ειδικότερα, η ADP διεγείρει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων P₂Y₁ και, κυρίως, του P₂Y₁₂. Η διέγερση του υποδοχέα P₂Y₁₂ οδηγεί σε κεντρική ενίσχυση της απόκρισης σε μια σειρά αγωνιστών και συμβάλλει σημαντικά στην ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb / IIIa στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, την τελική οδό συσσώρευσης αιμοπεταλίων [7].

1.2 Υπεργλυκαιμία και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων

Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα του σακχαρώδη διαβήτη που μπορεί να προκαλέσει την έκφραση του μορίου προσκόλλησης, P - σελεκτίνη, στην κυτταρική επιφάνεια [17]. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Αυτοί περιλαμβάνουν (i) τη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της επιφάνειας των αιμοπεταλίων ως αποτέλεσμα της μείωσης της ρευστότητας της μεμβράνης και της αύξησης της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων, (ii) την ωσμωτική επίδραση της γλυκόζης και (iii) την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (Protein Kinase C, PKC), ενός μεσολαβητή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [14].

1.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό αντίστασης στην ινσουλίνη στους ιστούς - στόχους και ανεπαρκούς αντισταθμιστικής έκκρισης ινσουλίνης που οδηγεί σε ανεπάρκειά της [18]. Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και η μειωμένη ιστική ανταπόκριση στην ινσουλίνη αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν σε δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων [19]. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν τόσο ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα - 1 (Insulin - like Growth Factor - 1, IGF - 1) όσο και υποδοχείς ινσουλίνης. Όταν η ινσουλίνη συνδέεται με τα αιμοπετάλια, αυξάνει την έκφραση της προστακυκλίνης, η οποία συνδέεται με υποδοχείς της αδενυλικής κυκλάσης. Ωστόσο, η έκφραση των υποδοχέων ινσουλίνης είναι σχετικά χαμηλή επειδή η πλειονότητα των υπομονάδων τους ετεροδιμερίζεται με εκείνες των υποδοχέων IGF - 1 προς σχηματισμό ενός υβριδίου υποδοχέα ινσουλίνης / IGF - 1, ο οποίος δεσμεύει έντονα τον IGF - 1 αλλά όχι την ινσουλίνη [20].

Ο IGF - 1 εντοπίζεται στους κόκκους των αιμοπεταλίων, και ο υποδοχέας του εκφράζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας στην ενίσχυση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και οδηγώντας σε προθρομβωτική κατάσταση. Επιπλέον, ο IGF - 1 διεγείρει τη φωσφορυλίωση τυροσίνης του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης (Insulin Receptor Substrate, IRS) - 1 και IRS - 2, οδηγώντας σε σύνδεσή τους στην υπομονάδα p85 της κινάσης φωσφοϊννοσιτίδης - 3 και επακόλουθη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης B (Protein Kinase B, PKB), η οποία εμπλέκεται σε αρκετές κυτταρικές αποκρίσεις, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων [21].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, προάγοντας την αποκοκκίωση και την συσώρευση αιμοπεταλίων [21]. Έχει προταθεί ότι το IRS - 1 μεσολαβεί στην αναστολή της κινητοποίησης του ασβεστίου από την ινσουλίνη μέσω της ανασταλτικής G - πρωτεΐνης Gi [22]. Επιπλέον, ανεξάρτητες οδοί IRS εμπλέκονται στην υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της ευαισθησίας των

αιμοπεταλίων στο μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide, NO) και στην προστακυκλίνη. Αυτοί οι μεσολαβητές απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο και μειώνουν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Κατά συνέπεια, η μειωμένη ανταπόκριση στο NO και στην προστακυκλίνη σχετίζεται με αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων [14].

1.4 Συνυπάρχουσες μεταβολικές καταστάσεις και αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν συχνά άλλες συνυπάρχουσες μεταβολικές καταστάσεις όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και αυξημένη συστηματική φλεγμονή. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τον σακχαρώδη διαβήτη και να ενισχύσουν περαιτέρω την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων [23]. Όσον αφορά τα παχύσαρκα άτομα, ο υψηλός μέσος όγκος και ο αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων, το αυξημένο οξειδωτικό στρες και οι υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στο αίμα μπορεί να συμβάλλουν σε δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τέλος, η συστηματική φλεγμονή μπορεί να συμβάλει σε αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων, ιδιαίτερα μέσω της αυξημένης έκφρασης του υποδοχέα αιμοπεταλίων Fcγ_{RIIA} [14].

1.5 Ενεργοποίηση καταρράκτη πήξης

Ο καταρράκτης πήξης μπορεί να συνοψιστεί ως δύο βασικές οδοί που αποτελούνται από παράγοντες που συγκλίνουν σε μια τελική οδό. Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια του ενδοθηλίου οδηγεί σε έκθεση της ενδοθηλιακής εξωκυτταρικής μήτρας και ενεργοποίηση του παράγοντα XII, πυροδοτώντας την αλυσίδα ενεργοποίησης του παράγοντα πήξης (ενδογενής οδός) [24]. Ο ιστικός παράγοντας, που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνεται σε μικροσωματίδια από αθηρωματικές πλάκες, όταν βρίσκεται σε σύμπλοκο με παράγοντα VII, μπορεί να ενεργοποιήσει τον παράγοντα IX (εξωγενής οδός) [25].

Η έναρξη οποιασδήποτε οδού μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του παράγοντα X (που σχετίζεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα V), του ασβεστίου (που απελευθερώνεται από τον κατεστραμμένο ιστό) και των φωσφολιπιδίων προς σχηματισμό ενός συμπλέγματος προθρομβινάσης. Η προθρομβίνη (II) διασπάται σε θρομβίνη (IIa), η οποία ολοκληρώνει τη διαδικασία μέσω της διάσπασης του ινωδογόνου σε ινώδες, το οποίο είναι αδιάλυτο και σχηματίζει κλώνους. Με τον σχηματισμό του ινώδους, ο παράγοντας XIIIa, που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, σταθεροποιεί τη δομή του θρόμβου σχηματίζοντας διασυνδέσεις μεταξύ των κλώνων και διασυνδέοντας αντι - ινωδολυτικές πρωτεΐνες στον θρόμβο [7].

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, τα αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα, προθρομβίνης, παράγοντα VII και ινωδογόνου οδηγούν σε μειωμένη αντιπηκτική και ινωδολυτική δραστηριότητα. Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και τα επίπεδα γλυκοζυλίωσης και οξειδωσής του οδηγούν σε πιο συμπαγή, πυκνά δίκτυα ινώδους και μειωμένη ινωδόλυση [26]. Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία αναστέλλει την ινωδολυτική δραστηριότητα του πλασμινογόνου μέσω της πρόκλησης ποιοτικών αλλαγών στον καταρράκτη πήξης [27]. Η ινωδόλυση εξασθενεί περαιτέρω από τα αυξημένα επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου - 1 και του αναστολέα ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη καθώς και από την ενσωμάτωση του συμπληρώματος C3 και του αναστολέα πλασμίνης στο θρόμβο [23].

Κεφάλαιο 2ο: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Επί του παρόντος υπάρχουν τρεις διαφορετικές κατηγορίες αντιθρομβωτικών παραγόντων που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία και την πρόληψη υποτροπής ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτές περιλαμβάνουν τους αναστολείς COX - 1 (ασπιρίνη), τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ADP (P2Y₁₂) (θειενοπυριδίνες) και τους αναστολείς της GP IIb / IIIa [28].

2.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη αναστέλλει επιλεκτικά και μη - αναστρέψιμα τη δραστηριότητα του ενζύμου COX - 1 των αιμοπεταλίων, μέσω ακετυλίωσης της υδροξυλικής ομάδας ενός υπολείμματος σερίνης στη θέση 529 (Ser529), εμποδίζοντας τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε καθοδικά βιοενεργά προστανοειδή, συμπεριλαμβανομένης της TXA₂, των προσταγλανδινών και της προστακυκλίνης [9,14]. Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, δεδομένου του μικρού χρόνου ημιζωής της ασπιρίνης και του αυξημένου ρυθμού ανάδρασης των αιμοπεταλίων, ένα ποσοστό αιμοπεταλίων μπορεί να διαφύγει από την αναστολή κατά τη χορήγηση ασπιρίνης μία φορά την ημέρα. Αυτή η επίδραση μπορεί να αποκατασταθεί με δοσολογία ασπιρίνης δύο φορές την ημέρα [29,30].

Τα οφέλη της ασπιρίνης είναι καλώς τεκμηριωμένα. Σε μία μετά - ανάλυση (Anti-thrombotic Trialists' Collaboration) που περιελάμβανε 43.000 ανθρωποέτη από 16 κλινικές μελέτες δευτερογενούς πρόληψης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων με τη χορήγηση ασπιρίνης (λόγος συχνοτήτων 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,73 - 0,88), συμπεριλαμβανομένης μιας μείωσης του κινδύνου μη - θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου της τάξης του 31% (λόγος συχνοτήτων 0,69, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,60 - 0,80) [31]. Η ασπιρίνη ήταν επίσης αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (λόγος συχνοτήτων 0,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61 - 0,99), αν και παρουσιάστηκε αύξηση του κινδύνου αιμορραγικού εγκεφαλικού

επεισοδίου (λόγος συχνοτήτων 1,67, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,97 – 2,90) [32]. Παράλληλα, σημειώθηκε αύξηση των μείζονων γαστρεντερικών και άλλων εξωκρανιακών αιμορραγιών (0,10% έναντι 0,07% ανά έτος, λόγος συχνοτήτων 1,54, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,30 – 1,82, $P < 0,0001$), με τις ισχαιμικές υποτροπές να παραμένουν αυξημένες (~ 20%) παρά τη χρήση της. Η επιμονή αυτού του υψηλού ποσοστού ισχαιμικών επεισοδίων μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, παρά τη θεραπεία με ασπιρίνη, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη ανάδραση των αιμοπεταλίων, την αυξημένη σύνθεση TXA₂ ή την πρόωμη ανάκτηση της δραστηριότητας της COX – 1 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [16].

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στη διερεύνηση της χρήσης ενός ανώτερου δοσολογικού σχήματος ασπιρίνης ή της αύξησης της συχνότητας χορήγησής της. Μια σειρά από μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η χορήγηση ασπιρίνης δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με τη χορήγηση ασπιρίνης μία φορά την ημέρα [33,34]. Υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης (325 έναντι 81 mg) έχουν επίσης συσχετιστεί με μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων και με μειωμένα ποσοστά αντίστασης στην ασπιρίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [35].

2.2 Ανταγωνιστές υποδοχέα P2Y₁₂

Τα μονοπάτια σηματοδότησης ADP διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ενεργοποίηση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων P2Y₁ και P2Y₁₂ [36]. Ενώ απαιτούνται και οι δύο υποδοχείς, οι επιδράσεις από την ADP στα αιμοπετάλια διαμεσολαβούνται κυρίως από την ενεργοποίηση του συζευγμένου με πρωτεΐνη Gi υποδοχέα P2Y₁₂, που οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και σταθεροποίηση των συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων [14]. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες αναστολέων P2Y₁₂ που χορηγούνται από το στόμα: οι θειενοπυριδίνες (κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη και πρασουγρέλη) και οι μη – θειενοπυριδινικοί παράγοντες (τικαγρελόρη). Οι θειενοπυριδίνες απαιτούν την μετατροπή τους σε ενεργό μεταβολίτη που δρα μη – αναστρέψιμα. Η τικλοπιδίνη είναι μία θειενοπυριδίνη πρώτης – γενιάς, η

οποία δεν κυκλοφορεί πλέον σε πολλές χώρες για λόγους ασφαλείας, και ειδικότερα λόγω καταστολής του μυελού των οστών [9,14]. Η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη είναι θειενοπυριδίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς, αντίστοιχα [32]. Η τικαγρελόρη, αντίθετα, είναι μια μη - θειενοπυριδίνη που ανήκει στην κατηγορία των κυκλοπεντυλτριαζολο - πυριμιδινών (CycloPentyltTiazoloPyrimidine, CPTP), η οποία παρουσιάζει άμεση - δράση, δηλαδή δεν απαιτεί μεταβολισμό, και δεσμεύεται αναστρέψιμα στον υποδοχέα P2Y₁₂ [32,37].

2.2.1 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο που, μετά από εντερική απορρόφηση, υδρολύεται σε μεγάλο βαθμό (~ 85%) από την ανθρώπινη καρβοξυλεστεράση - 1 σε ανενεργό μεταβολίτη, ενώ το υπόλοιπο 15% για τη δημιουργία ενός ενεργού μεταβολίτη υποβάλλεται σε διαδικασίες οξείδωσης δύο - σταδίων χρησιμοποιώντας ισοένζυμα του κυτοχρώματος P - 450 (Cytochrome, CYP) [32]. Το ισοένζυμο CYP2C19 εμπλέκεται και στα δύο μεταβολικά βήματα. Επομένως, γενετικοί πολυμορφισμοί που συνδέονται με μειωμένη ενζυματική δραστηριότητα ή φάρμακα που παρεμβαίνουν στην ενζυμική δραστηριότητα (για παράδειγμα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων), μπορεί να επηρεάσουν τις επιδράσεις της κλοπιδογρέλης, οδηγώντας σε πιθανές επιπλοκές [38].

Στη μελέτη CAPRIE (n = 19.185), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καθιερωμένη περιφερική αρτηριακή νόσο, η χορήγηση κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως) οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου (κατά 8,7%), σε σύγκριση με την ασπιρίνη (325 mg ημερησίως) [39] (Πίνακας 1). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (n = 3.866) είχαν περισσότερα ποσοστά ισχαιμικών επεισοδίων συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, τόσο στην ομάδα που λάμβανε κλοπιδογρέλη όσο και στην ομάδα που λάμβανε ασπιρίνη (15,6% έναντι 11,8% στην ομάδα κλοπιδογρέλης και 17,7% έναντι 12,7% στην ομάδα ασπιρίνης). Σε αυτή την υποομάδα, η κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με 21%

μεγαλύτερη μείωση του συνολικού κινδύνου σε σύγκριση με την ασπιρίνη (Πίνακας 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε σύγκριση με την ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη μείωσε σημαντικά (κατά 37%) οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν, και κυρίως τη γαστρεντερική αιμορραγία [39].

Η μελέτη CURE αξιολόγησε τα οφέλη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας που αποτελείται από ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (n = 12.562) [38]. Μετά από θεραπεία 9 μηνών, η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία συσχετίστηκε με 20% μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, μη - θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν παρόν στο 22,6% του πληθυσμού της μελέτης (n = 2.840) και υπήρχαν σταθερά οφέλη της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας στην πρωτογενή έκβαση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (Πίνακας 1) [40]. Η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει δοκιμαστεί και σε άλλες μελέτες ασθενών υψηλού - κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των μελετών CREDO, CLARITY και COMMIT, παρουσιάζοντας υπεροχή ως προς τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη [14].

Πίνακας 1: Αποτελέσματα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη με από του στόματος αντιθρομβωτική θεραπεία. Adapted from [14]

Trial	Patients (DM/overall)	Setting	Treatment arm	Primary efficacy endpoint	Outcomes in DM	Bleeding risk in DM
CURE	2,840/12,562	NSTE-ACS	Aspirin + clopidogrel vs. aspirin	CV death, nonfatal MI or ischemic stroke	14.2 % vs. 16.7% RR =0.84 (0.70–1.02), P<0.001	NA
CAPRIE	3,866/19,185	Recent MI, stroke, established PAD	Aspirin + clopidogrel vs. placebo	Vascular death, MI or ischemic stroke	15.6% vs. 17.7% RRR =21% (NA), P=0.0428*	1.8 % vs. 2.8 %, RRR =37% (3.8–58.7), P=0.31
CHARISMA	6,556/15,603	Multiple risk factors, documented CAD, CVD or symptomatic PAD	Aspirin + clopidogrel vs. aspirin + placebo	CV death, MI or stroke	Not provided but no interaction with the overall results	3.0% vs. 4.1% not provided with statistical analysis
TRITON-TIMI38	3,146/13,608	ACS patient undergoing PCI	Aspirin + prasugrel vs. aspirin + clopidogrel	CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke	12.2% vs. 17.0% HR =0.70 (0.58–0.85), P _{int} =0.09	2.6% vs. 2.5% HR =1.06 (0.66–1.69), P _{int} =0.29
PLATO	4,662/18,624	ACS	Aspirin + ticagrelor vs. aspirin + clopidogrel	Vascular death, MI or stroke	14.1% vs. 16.2% HR =0.88 (0.76–1.03), P _{int} =0.49	14.1% vs. 14.8% HR =0.95 (0.81–1.12), P _{int} =0.21
TRAP 2P-TIMI trial	6,724/26,449	History of MI, ischemic stroke or PAD	Standard APT + vorapaxar vs. standard APT + placebo	CV death, MI or stroke	4.6% vs. 16.3% HR =0.89 (0.78–1.02), P _{int} =0.62	4.4% vs. 0.2% HR =1.60 (1.07–2.40), P _{int} =0.02

Αν και στις μελέτες που προαναφέρθηκαν η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη επεδείκνυε σταθερά οφέλη, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζονταν με περισσότερες υποτροπές, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Αυτά τα ευρήματα έχουν οδηγήσει σε έρευνες για τον προσδιορισμό των αιτιών της υψηλότερης επίπτωσης αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρά τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Οι φαρμακοδυναμικές έρευνες έχουν δείξει με συνέπεια ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν υψηλότερη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, με πολλαπλούς μηχανισμούς να συμβάλλουν στις κακές αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις της κλοπιδογρέλης, και ιδιαίτερα η μειωμένη παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη [41]. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν σε μελέτες με στόχο τη βελτιστοποίηση της αναστολής των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στη μελέτη OPTIMUS, παρά τον διπλασιασμό της δόσης συντήρησης με κλοπιδογρέλη για την αναστολή των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, το 60% των ασθενών συνέχιζαν να παρουσιάζουν φτωχή απόκριση, επισημαίνοντας την ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες [42].

2.2.2 Πρασουγρέλη

Ομοίως με την κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη, για να ασκήσει τις επιδράσεις της (μη - αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂), θα πρέπει επίσης να μετατραπεί σε ενεργό μεταβολίτη μέσω μίας οξειδωτικής διαδικασίας από ηπατικά ισοένζυμα CYP [32]. Ωστόσο, η πρασουγρέλη επιδεικνύει πιο αποτελεσματική βιοενεργοποίηση που οδηγεί σε > 5 φορές υψηλότερα επίπεδα ενεργού μεταβολίτη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οδηγώντας κατά επέκταση σε μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων και μικρότερη μεταβλητότητα στην απόκριση μεταξύ των ατόμων, γεγονός που την καθιστά ελκυστικό παράγοντα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [43]. Η μελέτη OPTIMUS - 3 έδειξε ότι, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η τυπική δόση πρασουγρέλης (60 mg δόση φόρτισης συν 10 mg δόση συντήρησης) επιτυγχάνει καλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με τη διπλή δόση κλοπιδογρέλης (600 mg δόση φόρτισης συν 150 mg δόση συντήρησης)

[44]. Ωστόσο, ακόμη και με θεραπεία με πρασουγρέλη, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν μειωμένη παραγωγή ενεργών μεταβολιτών και αναστολή αιμοπεταλίων σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [45].

Τα οφέλη της πρασουγρέλης έναντι των ισχαιμικών συμβάντων υποστηρίζονται από τα αποτελέσματα της μελέτης TRITON - TIMI 38. Αυτή η δοκιμή περιλάμβανε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ($n = 13.608$). Τα ευρήματα της μελέτης (μετά από 15 μήνες) έδειξαν σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (κατά 19%) ισχαιμικών συμβάντων (μη - θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος, μη - θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) και θρόμβωσης του στεντ (κατά 52%) [46].

Σε μια ανάλυση υποομάδας, η μεγαλύτερη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 3.146$) (12,2% έναντι 17,0%, αναλογία κινδύνου 0,70, $P < 0,001$ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και 9,2% έναντι 10,6%, αναλογία κινδύνου 0,86, $P = 0,02$ σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη) (Πίνακας 1). Επίσης, το μέγεθος του καθαρού κλινικού οφέλους με την πρασουγρέλη ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (14,6% έναντι 19,2%, αναλογία κινδύνου 0,74, $P = 0,001$) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (11,5% έναντι 12,3%, αναλογία κινδύνου 0,92, $P = 0,16$) [47]. Στον αντίποδα, στη μελέτη TRILOGY ACS, η χρήση πρασουγρέλης δεν σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου μη - θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού θανάτου και μη - θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST ($n = 7.243$), ενώ τα ποσοστά συμβάντων ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας (17,8% στην ομάδα της πρασουγρέλης έναντι 20,4% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης) [48].

Βάσει όλων των παραπάνω, η πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης συν 10 mg δόση συντήρησης) ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ενώ δεν συνιστάται για όσους υποβάλλονται σε μη - επεμβατική θεραπεία ή αντιμετωπίζονται ιατρικά. Επιπλέον, η πρασουγρέλη αντενδείκνυται σε

ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου αιμορραγίας ή υπερευαισθησίας. Τέλος, η πρασουγρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μειωμένη δόση (5 mg δόση συντήρησης) σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) [14].

2.2.2 Τικαγρελόρη

Η τικαγρελόρη είναι μία CPTP που αναστέλλει αναστρέψιμα τις επαγόμενες - από την ADP - διαμορφωτικές αλλαγές του υποδοχέα P2Y₁₂ και την καθοδική μεταγωγή σήματος. Είναι ένα ενεργό φάρμακο (δηλαδή, δεν απαιτεί διαδικασία ενεργοποίησης) που απορροφάται ταχέως και αποικοδομείται στον κύριο ενεργό μεταβολίτη του (AR - C124910XX) και στον ανενεργό μεταβολίτη του (AR - C133913XX) μέσω των CYP3A4 και 3A5 [32]. Η τικαγρελόρη αναστέλλει επίσης την πρόσληψη αδενοσίνης μέσω του μεταφορέα αδενοσίνης ENT1 (Type 1 Equilibrated Nucleoside Transporter) παρέχοντας επιδράσεις που σχετίζονται με την αδενοσίνη. Επιπρόσθετα, ευνοεί την αναστολή των αιμοπεταλίων, συμβάλει σε αντιφλεγμονώδη δράση, στεφανιαία αγγειοδιαστολή και αναστέλλει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα [49]. Η τικαγρελόρη παρέχει ταχύτερες και πιο ισχυρές αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη [50,51], καθώς και συγκρίσιμη ή υψηλότερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την πρασουγρέλη [52,53], ευρήματα που φαίνονται και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Στη μελέτη PLATO, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η τικαγρελόρη φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από αγγειακά αίτια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (10,2% έναντι 12,3 %, αναλογία κινδύνου 0,84, $P = 0,0001$) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ($n = 18.624$) που έλαβαν ιατρική θεραπεία ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία επαναγγείωσης [54]. Η δοκιμή έδειξε επίσης μείωση του ποσοστού καρδιαγγειακού θανάτου (4,0% έναντι 5,1%, αναλογία κινδύνου 50,79, $P = 0,001$) και θρόμβωσης του στεντ (2,2% έναντι 2,9%, αναλογία κινδύνου 0,75, $P = 0,02$) στην υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Εντούτοις, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 4.662$) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών

συμβάντων σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (n = 13.951) (Πίνακας 1) [55].

Η μελέτη PEGASUS - TIMI 54 αξιολόγησε την κλινική αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης χρήσης τικαγρελόρης σε ασθενείς > 50 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου 1 - 3 έτη πριν την εγγραφή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου, μεταξύ των οποίων ο σακχαρώδης διαβήτης που απαιτούσε φαρμακολογική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 2 ομάδες που έλαβαν τικαγρελόρη (90 ή 60 mg b.i.d.) ή σε ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οποιαδήποτε δόση τικαγρελόρης (7,85% σε ομάδα που έλαβε 90 mg b.i.d. έναντι 7,77% σε ομάδα που έλαβε 60 mg b.i.d. έναντι 9,04% σε ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Ωστόσο, και οι δύο δόσεις τικαγρελόρης συσχετίστηκαν με αυξημένη μείζονα αιμορραγία (αλλά όχι θανατηφόρα ή ενδοκρανιακή αιμορραγία) [56].

Μία υπομελέτη της δοκιμής έδειξε υψηλό επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων με τικαγρελόρη ανεξαρτήτως του σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και σε ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν παρουσίαζαν αυξημένη επίπτωση υψηλής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων σε οποιαδήποτε ομάδα τικαγρελόρης, με την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων να ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με τικαγρελόρη 60 και 90 mg [57,58].

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η τικαγρελόρη (180 mg δόση φόρτισης συν 90 mg δόση συντήρησης) συνιστάται για τη διαχείριση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανεξαρτήτου θεραπευτικής προσέγγισης (επεμβατική ή μη - επεμβατική). Αντίθετα, η τικαγρελόρη αντενδίδικνυται σε ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, ενεργούς παθολογικής αιμορραγίας, σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας ή υπερευαισθησίας στο φάρμακο [14].

2.3 Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa

Τρεις ανταγωνιστές GP IIb / IIIa είναι διαθέσιμοι για κλινική χρήση (abciximab, eptifibatide και tirofiban), οι οποίοι χορηγούνται ενδοφλεβίως, έχουν ταχεία έναρξη δράσης, ισχυρή ανασταλτική δράση στα αιμοπετάλια και σχετικά σύντομο χρόνο ημιζωής. Ο υποδοχέας GP IIb / IIIa είναι ο κύριος μεσολαβητής της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων μέσω της δέσμευσής του στο ινωδογόνο. Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων GP IIb / IIIa συσχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα και τον κίνδυνο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς χαμηλού - κινδύνου ή σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με συντηρητική προσέγγιση. Επομένως, οι αναστολείς GP IIb / IIIa χρησιμοποιούνται κυρίως στην κλινική πράξη ως συμπληρωματική θεραπεία πρόσθετα της ασπιρίνης και των θειενοπυριδινών, σε ασθενείς υψηλού - κινδύνου με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση [28].

Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων GP IIb / IIIa σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αξιολογήθηκε σε μία μετά - ανάλυση έξι μεγάλης - κλίμακας δοκιμών. Η χρήση αναστολέων GP IIb / IIIa συσχετίστηκε με 26% μείωση της θνησιμότητας 30 ημερών (4,6% έναντι 6,2%, $p=0,007$) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 6.458$), ενώ σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ($n = 23.072$) δεν έδειξε όφελος επιβίωσης, επιδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της θεραπείας με αναστολείς GP IIb / IIIa και του σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την μετά - ανάλυση, η μείωση της θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ($n = 1.279$, 4,0 - 1,2%, $p=0,002$) [59].

Δύο ακόμη μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων GP IIb / IIIa πρόσθετα της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη ISAR - SWEET δεν έδειξε όφελος του abciximab έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας ενός έτους και εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μετά από προ - θεραπεία με δόση φόρτισης 600 mg

clopidogrel τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη διαδικασία (n = 701) [60]. Αντίθετα, η μελέτη ISAR – REACT 2, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με abciximab με μία παρέμβαση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μετά από προ – θεραπεία με 600 mg κλοπιδογρέλη, σημείωσε μείωση κατά 25% του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επείγουσα επαναγγείωση εντός 30 ημερών) στην ομάδα που έλαβε abciximab [61]. Συνολικά, τα αποτελέσματα των δύο δοκιμών υποστηρίζουν τη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα GP IIb / IIIa σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ιδιαίτερα εκείνους με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά όχι για χρήση ρουτίνας σε περιπτώσεις εκλεκτικής διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης [60,61].

2.4 Άλλες αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις

Η βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists, VKAs) απαιτούν τακτική παρακολούθηση και σε συνδυασμό με τον υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όταν συνδυάζεται με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δεν ευνοούν την ευρεία χρήση τους [62]. Πιο σύγχρονες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της δραστηριότητας της θρομβίνης είτε αναστέλλοντας τον ενεργοποιημένο – από την πρωτεάση – υποδοχέα – 1 στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων (vonaparaxar) [63] είτε αναστέλλοντας άμεσα τη λειτουργία των πρωτεϊνών (dabigatran). Άλλα από του στόματος μη – VKA αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa (apixaban, rivaroxaban και edoxaban) [64].

2.5 Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες 19977-PB1-9005-R2

Αν και η διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία έχει μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη, εξακολουθούν να εμφανίζονται υποτροπές. Αυτό έχει υπογραμμίσει την ανάγκη ανάπτυξης εναλλακτικών στρατηγικών ή νεότερων αντιθρομβωτικών θεραπειών για τη μείωση του κινδύνου ισχαιμικών

υποτροπών. Η σιλοσταζόλη είναι ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης III, που έχει εγκριθεί κλινικά για τη μείωση της χωλότητας των συμπτωμάτων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο [65]. Η σιλοσταζόλη επιδεικνύει επίσης αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες και έχει δοκιμαστεί σε συνδυασμό με τη διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία («τριπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία»). Τα οφέλη από την προσθήκη σιλοσταζόλης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, όσον αφορά την μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [66]. Αυτό υποστηρίζεται επίσης από φαρμακοδυναμικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [67]. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό μετά την εισαγωγή των αναστολέων των υποδοχέων P2Y₁₂ νεότερης - γενιάς. Ένας αριθμός άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που αναστέλλουν άλλες οδούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων βρίσκονται υπό ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του υποδοχέα θρομβοξάνης και θρομβίνης, μεταξύ άλλων [68]. Ωστόσο, από αυτά μόνο το voraparaxar έχει εγκριθεί για κλινική χρήση. Το voraparaxar είναι ένας αναστολέας του υποδοχέα της PAR - 1, ο οποίος αναστέλλει την μεσολαβούμενη - από τη θρομβίνη - ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων χωρίς να επηρεάζει τη διάσπαση του ινωδογόνου στον καταρράκτη πήξης [63].

Κεφάλαιο 3ο: Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων στον σακχαρώδη διαβήτη

Ως πρωτογενής πρόληψη ορίζεται η παροχή θεραπευτικών παρεμβάσεων σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι διπλάσιος έως τετραπλάσιος, σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [69,70]. Τα δεδομένα από τον Haffner και τους συνεργάτες υποστήριξαν την ιδέα ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο ενέχουν κίνδυνο μελλοντικών συμβάντων στεφανιαίας νόσου παρόμοια με αυτόν των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη αλλά με προηγούμενη συμπτωματολογία στεφανιαίας νόσου· ως εκ τούτου, η ασπιρίνη θεωρήθηκε βασικό στοιχείο για την πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη [71]. Ωστόσο, μια μετά - ανάλυση 13 μελετών, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 45.108 ασθενείς, έδειξε ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη που είχαν προηγούμενες καρδιαγγειακές παθήσεις, διαψεύδοντας την έννοια ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ισοδύναμος παράγοντας κινδύνου με την στεφανιαία νόσο [72].

Στη μεγαλύτερη μετά - ανάλυση δεδομένων δοκιμών πρωτογενούς πρόληψης ($n = 95.000$ άτομα) από την Antithrombotic Trialists', η χρήση ασπιρίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συσχετίστηκε με μη - σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων από 1,87% σε 1,67% ετησίως (αναλογία κινδύνου 0,88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,67 - 1,15) (Πίνακας 2). Αν και στατιστικά μη - σημαντικό αυτό το όφελος, ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, στα οποία η ασπιρίνη μείωσε τον ετήσιο κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων από 0,57% έως 0,51% (αναλογία κινδύνου 0,88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,82 - 0,94) [31,73]. Μετά από αυτή τη μετά - ανάλυση, οι δοκιμές JPAD ($n = 2.539$) [74] και POPADAD ($n = 1276$) [75] διερεύνησαν την ασπιρίνη στην πρωτογενή

πρόληψη, αλλά, επειδή ήταν μικρές και ανεπαρκείς, απέτυχαν να παράσχουν οριστικά δεδομένα.

Πίνακας 2: Πρωτογενής πρόληψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [9]

Study	Patients	Primary efficacy endpoint	Median follow-up	Predicted vs. observed incidence and expected benefit	Absolute and relative benefit	Absolute and relative harm	Comments
ATT meta-analysis (2009) ⁴²	95 000 patients from six primary prevention trials which included 4% of DM patients (n = 3818)	Stroke, MI, and CV death	NA	NA	Overall population: Aspirin: 0.51% Control: 0.57% HR 0.88 (0.82–0.94) DM subgroup: Aspirin: 1.63% Control: 1.87% HR 0.88 (0.67–1.15)	GI/extracranial bleed Overall population: Aspirin: 0.10% Control: 0.07% HR 1.54 (1.30–1.82) DM subgroup: Aspirin: 0.23%/year Control: 0.21%/year HR 1.10 (0.52–2.34)	NNT/NNH ratio: 0.83 No difference in fatal bleeding
JPAD (2008) ⁴³	2539 T2DM patients without a history of atherosclerotic disease	Sudden death; death from coronary, cerebrovascular, and aortic causes; non-fatal acute MI; UA; exertional angina; non-fatal ischaemic and haemorrhagic stroke; TIA; or non-fatal aortic and PVD	4.4 years	Predicted: 5.2%/year vs. Observed: 1.7%/year Expected benefit: 30% RRR	Aspirin: 5.4% Placebo: 6.7% HR 0.80 (0.58–1.10)	Any GI bleeding: Aspirin: n = 12 Placebo: n = 4	Observed primary endpoint rate ~1/3 of predicted. Expected benefit likely unrealistic based on previous data (trial largely underpowered).
POPADAD (2008) ⁴⁴	1276 adults aged ≥40 years with T1DM or T2DM and ABI ≤0.99 (asymptomatic)	Death from CAD or stroke, non-fatal MI or stroke, or amputation for critical limb ischaemia; and death from CAD or stroke	6.7 years	Predicted: 28%/year vs. observed: 2.9%/year Expected benefit: 25% RRR	Aspirin: 18.2% Placebo: 18.3% HR 0.98 (0.76–1.26)	Any GI bleeding: Aspirin: 4.4% Placebo: 4.9% HR 0.90 (0.53–1.52)	Observed events were approx. 1/10 of predicted. The expected benefit was likely unrealistic based on previous data (trial was largely underpowered).
ASCEND (2018) ⁴⁵	15 480 Patients aged ≥40 years with DM and no evident CV disease	Non-fatal MI, non-fatal stroke (excluding confirmed ICH), TIA, or death from any vascular cause (excluding confirmed ICH)	7.4 years	Predicted: 1.2–1.3%/year vs. Observed: 1.3%/year Expected benefit: 15% RRR	Aspirin: 8.5% Placebo: 9.6% HR 0.88 (0.79–0.97)	BARC 2, 3, and 5 bleeding: Aspirin: 4.1% Placebo 3.2% HR 1.29 (1.09–1.52) ICH: Aspirin: 0.7% Placebo: 0.6% HR 1.22 (0.82–1.81) Fatal bleeding: Aspirin: 0.2% Placebo: 0.2% HR 1.18 (0.61–2.30)	Consistency between predicted and observed incidence event rate NNT/NNH: 0.81
THEMIS (2019) ⁴⁷	19 220 patients with DM, ≥50 years, stable CAD with no previous MI or stroke Randomized to ticagrelor or placebo on a background of aspirin therapy	Stroke, MI, and CV death	3.3 years	Predicted benefit: 16% RRR Predicted: 2.5%/year vs. Observed: 2.5%/year	Ticagrelor: 7.7% Placebo: 8.5% HR 0.90 (0.81–0.99)	TIMI major bleeding: Ticagrelor: 2.2% Placebo: 1.0% HR 2.32 (1.82–2.94) BARC 3–5 bleeding: Ticagrelor: 3.7% Placebo: 1.7% HR 2.36 (1.96–2.84) ICH: Ticagrelor: 0.7% Placebo: 0.5% HR 1.71 (1.18–2.48) Major bleeding: Aspirin: 4% Control: 3.5% HR 1.30 (0.92–1.82)	High rate of ticagrelor discontinuation: Placebo 25% vs. Ticagrelor: 35% HR 1.50 (1.42–1.58) Predicted benefit higher than observed. NNT/NNH: 1.48 (TIMI-major defined bleeding)
Meta-analysis Seidu et al. (2019) ⁵⁰	34 227 participants with DM, individual patient data from 2306 participants	Stroke, MI, and CV death	5 years	NA	Aspirin: 8.6% Control: 9.6% HR 0.89 (0.83–0.95)		

Άλλες μελέτες περιλάμβαναν άτομα με υψηλότερο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου, σε σύγκριση με αυτό της μετά – ανάλυσης των Antithrombotic Trialists'. Ειδικότερα, η δοκιμή JPPP, περιλάμβανε άτομα ηλικίας 60 – 85 ετών με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε ασπιρίνη 100 mg ημερησίως και σε ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι,

το ποσοστό καρδιαγγειακού θανάτου, μη - θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και μη - θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν ήταν διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά η θεραπεία με ασπιρίνη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο εξωκρανιακής αιμορραγίας [76]. Ομοίως, μία μετά - ανάλυση εννέα μελετών δεν εντόπισε σημαντική μείωση στη στεφανιαία νόσο (- 9%) και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (-11%) με τη θεραπεία με ασπιρίνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [70]. Αντίθετα, η δοκιμή CLIPS, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με περιφερική αθηροσκλήρωση χωρίς ιστορικό στεφανιαία νόσο, έδειξε ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης απέτρεψε σοβαρά αγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου - 2 [77].

Συνολικά, τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ασπιρίνη παράγει μόνο μια μέτρια μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν χρησιμοποιείται για την πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [30]. Το μικρότερο από το αναμενόμενο κλινικό όφελος της ασπιρίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία πολλαπλών θρομβωτικών οδών που εμπλέκονται στην παθογένεση των καρδιαγγειακών συμβάντων και από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά των αιμοπεταλίων (συμπεριλαμβανομένης της υπολειπόμενης υπεραντιδραστικότητας και της αυξημένης ανάδρασης, ιδιαίτερα σε άτομα με κακό γλυκαιμικό έλεγχο) [78].

Διάφορα σκευάσματα ασπιρίνης έχουν δοκιμαστεί σε προσπάθειες βελτίωσης της αποτελεσματικότητας ή / και του περιορισμού των αρνητικών επιπτώσεων. Για παράδειγμα ένα σκεύασμα ασπιρίνης των 162,5 mg αποδείχθηκε ότι παρέχει παρατεταμένη (24ωρη) αντιαιμοπεταλιακή δράση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου - 2 και πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας [79]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για αυτό το σκεύασμα. Η προαναφερθείσα αύξηση της δόσης της ασπιρίνης έχει προταθεί για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, αλλά με ασυνεπή αποτελέσματα και αβέβαιο καθαρό όφελος, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών ως συνέπεια της μειωμένης παραγωγής γαστρικών

προσταγλανδινών, οι οποίες προστατεύουν από γαστρεντερική αιμορραγία [80]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η χορήγηση ασπιρίνης χαμηλής - δόσης δύο φορές την ημέρα έχει δοκιμαστεί σε αρκετές φαρμακοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο και έχειδειχθεί ότι παρέχει μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας δόσης ημερησίως. Ωστόσο, αυτές η επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση [33].

Η ασπιρίνη σχετίζεται με αύξηση των εξωκρανιακών, κυρίως γαστρεντερικών, αιμορραγιών τόσο σε πληθυσμούς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη όσο και σε πληθυσμούς με σακχαρώδη διαβήτη (Πίνακας 2) [31]. Μια πληθυσμιακή μελέτη σημείωσε σημαντική γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία με τη χορήγηση ασπιρίνης σε σύγκριση με τη μη - χρήση ασπιρίνης σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη αλλά όχι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [81]. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασπιρίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υποδεικνύουν μια μέτρια μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων στην πρωτογενή πρόληψη, η οποία αντισταθμίζεται από μια αύξηση - κατά 55% - του κινδύνου εξωκρανιακής αιμορραγίας, και κυρίως γαστρεντερικής αιμορραγίας [81,82].

Δύο δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ASCEND [83,84] και ACCEPT - D [85]) έχουν βοηθήσει στην αξιολόγηση του προφίλ οφέλους - κινδύνου της χορήγησης χαμηλής - δόσης ασπιρίνης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Η δοκιμή ASCEND είναι η μεγαλύτερη και υψηλής - ποιότητας δοκιμή που διερεύνησε την πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή τη δοκιμή 15.480 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ομάδα που λάμβανε 100 mg ασπιρίνη ημερησίως είτε σε ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Σοβαρά αγγειακά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 8,5% των ατόμων που έλαβαν ασπιρίνη έναντι 9,6% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μείωση του σχετικού κινδύνου 12%, αναλογία κινδύνου 0,88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,79 - 0,97, $P = 0,01$). Αντίθετα, μείζονα αιμορραγία, σύμφωνα με τις κατηγορίες 2, 3 και 5 της ταξινόμησης BARC (Bleeding Academic Research Consortium) εμφανίστηκαν στο 4,1% και στο 3,2% των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και εικονικό

φάρμακο, αντίστοιχα, χωρίς σημαντικές διαφορές στη θανατηφόρα ή ενδοκρανιακή αιμορραγία (Πίνακας 2). Ας σημειωθεί ότι, το > 50% της μείζονος αιμορραγίας με τη χορήγηση ασπιρίνης ήταν γαστρεντερικής φύσης. Η αναλογία του αναγκαίου αριθμού (ασθενών) για θεραπεία προς τον αναγκαίο αριθμό (ασθενών) προς πρόκληση βλάβης ήταν 0,8, ευνοώντας τη θεραπεία. Τα συμπεράσματα της μελέτης δείχνουν ότι τα απόλυτα οφέλη της ασπιρίνης στην πρόληψη σοβαρών αγγειακών επεισοδίων αντισταθμίζονται σε μεγάλο βαθμό από την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας [83,84].

Μια μετά - ανάλυση από 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (n = 34.227 άτομα), συμπεριλαμβανομένου του πληθυσμού της μελέτης ASCEND, έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 11% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 0,89, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83 - 0,95) (Πίνακας 2) [86].

Στον αντίποδα, η μελέτη THEMIS εξέτασε την εντατικοποίηση ενός αντιαιμοπεταλιακού σχήματος σε 19.220 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά με ενδείξεις κλινικής στεφανιαίας νόσου, που λάμβαναν ήδη θεραπεία με χαμηλή - δόση ασπιρίνης (Πίνακας 1). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που λάμβανε ασπιρίνη και τικαγρελόρη παρουσίασαν μέτρια μείωση στα αγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μόνο ασπιρίνη (7,7% και 8,5%, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου 0,90, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,81 - 0,99, P= 0,04), ενώ παρουσίασαν 2,3 φορές αύξηση της μείζονος αιμορραγίας σύμφωνα με τα κριτήρια TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) και 1,7 φορές αύξηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (Πίνακας 2), δίνοντας μια μη - ευνοϊκή αναλογία αναγκαίου αριθμού (ασθενών) για θεραπεία προς τον αναγκαίο αριθμό (ασθενών) προς πρόκληση βλάβης 1,48 [87].

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις συστάσεις σχετικά με τη χρήση της ασπιρίνης σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο [88]. Σε γενικές γραμμές, η χορήγηση ασπιρίνης προτείνεται σε ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο > 10% (σύμφωνα με τα διαγράμματα της Συστηματικής Εκτίμησης του Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου) και χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας [82]. Οι πρόσφατες

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας υποδεικνύουν ότι η πρωτογενής πρόληψη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και ≥ 1 βλάβη οργάνων ή ≥ 3 μείζονες παράγοντες κινδύνου ή οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου και χρόνια νόσο ≥ 10 έτη χωρίς βλάβη οργάνων, ελλείψει αντενδείξεων. Εντούτοις, δεν συνιστάται τακτική χρήση της ασπιρίνης για όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη [89]. Συνολικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μονοθεραπεία με ασπιρίνη για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή / και με εκτιμώμενο ετήσιο κίνδυνο αγγειακών συμβάντων $\geq 1\%$ [9].

Πίνακας 3: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]

Indication	Subgroup	Working Group recommendations
<i>Primary prevention of cardiovascular disease</i>		
10-year cardiovascular risk	<5%	• Antiplatelet therapy is not recommended
	5–10%	• Any decision on aspirin initiation should take into account the individual risk of bleeding, and patients at high risk of bleeding should not be treated
	>10%	• Patients aged ≥ 50 years without a high risk of bleeding should initiate aspirin (75–100 mg daily) • Aspirin therapy (75–100 mg daily) can be considered in patients aged 50–70 years with a family history of colorectal cancer

Κεφάλαιο 4ο: Δευτερογενής πρόληψη

4.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Το κλινικό όφελος που παρέχεται από την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες (Πίνακας 4) [88].

Πίνακας 4: Δοκιμές αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο. Adapted from [88]

Trial	Setting	Therapy	Primary end point	All patients	Events in all patients (%)	Patients with diabetes	Events in patients with diabetes (%)
CAPRIE	Patients at risk of ischaemic events	Aspirin versus clopidogrel	Vascular death, MI, stroke, or hospitalization for ischaemic or bleeding complications at 36 months	19,185	5.8 versus 5.3 (RRR 8.7%, 95% CI 0.3–16.5%)	3,866	17.7 versus 15.6 (RRR 21%, 95% CI NA)
CHARISMA	Stable CAD with high atherothrombotic risk	Aspirin plus clopidogrel versus aspirin	Cardiovascular death, MI, or stroke at 28 months	15,603	6.8 versus 7.3 (RR 0.93, 95% CI 0.83–1.05)	6,555	6.7 versus 7.7 without nephropathy; 11.4 versus 12.0 with nephropathy
CREDO	Elective PCI	Aspirin plus clopidogrel versus aspirin	Death, MI, or stroke at 1 year	2,116	8.3 versus 11.5 (RRR 27.0%, 95% CI 3.9–44.4%)	560	NA
CURE	Unstable angina or NSTEMI	Aspirin plus clopidogrel versus aspirin	Cardiovascular death, MI, or stroke at 1 year	12,562	9.3 versus 11.4 (RR 0.80, 95% CI 0.72–0.90)	2,840	14.2 versus 16.7 (RR 0.84, 95% CI 0.70–1.02)
TRITON-TIMI 38	ACS with scheduled PCI	Aspirin plus prasugrel versus aspirin plus clopidogrel	Cardiovascular death, MI, or stroke at 1 year	13,608	9.9 versus 12.1 (HR 0.81, 95% CI 0.73–0.90)	3,146	12.2 versus 17.0 (HR 0.70, 95% CI 0.58–0.85)
PLATO	ACS	Aspirin plus ticagrelor versus aspirin plus clopidogrel	Cardiovascular death, MI, or stroke at 1 year	18,624	9.8 versus 11.7 (HR 0.84, 95% CI 0.77–0.92)	4,662	14.1 versus 16.9 (HR 0.88, 95% CI 0.76–1.03)
TRILOGY-ACS	Medically managed patients with ACS	Aspirin plus prasugrel versus aspirin plus clopidogrel	Cardiovascular death, MI, or stroke at 30 months	9,326	13.9 versus 16.0 (HR 0.91, 95% CI 0.79–1.05)	3,539	24.0 versus 25.6 (HR 0.95, 95% CI 0.81–1.11)
DAPT	Stable CAD or ACS treated with DES implantation	Aspirin plus clopidogrel or prasugrel versus aspirin	Stent thrombosis, death, MI, or stroke at 30 months	9,961	4.3 versus 5.9 (HR 0.71, 95% CI 0.59–0.85)	3,391	6.6 versus 7.0 (HR 0.92, 95% CI 0.71–1.20)
PEGASUS-TIMI 54	History of MI (past 1–3 years)	Aspirin plus ticagrelor versus aspirin	Cardiovascular death, MI, or stroke at 36 months	21,162	7.8 versus 9.0 (HR 0.84, 95% CI 0.74–0.95)	6,806	10.0 versus 11.6 (HR 0.83, 95% CI 0.69–1.00)

4.1.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ως προεπιλεγμένη αντιθρομβωτική στρατηγική για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, συνιστούν 12μηνιαία χορήγηση διπλής αντί-αιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και έναν αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ (πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) [89,90]. Εντούτοις, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν συνήθως ενισχυμένη αντιδραστικότητα

αιμοπεταλίων και μειωμένη ευαισθησία στις θεινοπυριδίνες (αλλά όχι στην τικαγρελόρη) [58].

4.1.1.1 Ασπιρίνη

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σε περιπτώσεις οξέων στεφανιαίων συνδρόμων συνιστούν τη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης, η οποία φαίνεται να προσφέρει παρόμοια οφέλη σε άτομα με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [9]. Για παράδειγμα, δεδομένα μίας μετά - ανάλυσης έχουν δείξει ότι η μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων με ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (από 22% έως 18% σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και από 16% έως 13% σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη). Αυτά τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι, παρά τη θεραπεία με ασπιρίνη, η υποτροπή των ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι περίπου 20% σε μέσο όρο 2,5 ετών. Η σταθερά υψηλότερη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, παρά τη λήψη ασπιρίνης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να εξηγήσει εν μέρει αυτό το αυξημένο ποσοστό υποτροπής [73].

Παρά ταύτα, η μελέτη ISIS - 2 έδειξε ότι η ασπιρίνη οδήγησε σε μείωση των πιθανοτήτων αγγειακής θνησιμότητας 30 ημερών (κατά 23%) σε άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [91]. Οι τρέχουσες συστάσεις συνιστούν μια δόση φόρτισης περίπου 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, λόγω της υψηλότερης ανάδρασης των αιμοπεταλίων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, η 24ωρη αναστολή των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερη με χορήγηση ασπιρίνης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη χορήγηση ασπιρίνης μία φορά την ημέρα [29,33,34]. Στον αντίποδα, υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης (300 - 325 mg έναντι 75 -100 mg) έχουν αποτύχει να μειώσουν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (τυχαίοποιημένη δοκιμή CURRENT - OASIS, 23% ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη) [92]. Εντούτοις, νέες μελέτες που στοχεύουν στον εντοπισμό νέων σκευασμάτων ασπιρίνης χαμηλής - δόσης, βρίσκονται σε εξέλιξη, με σκοπό τη βελτίωση των προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας [93].

4.1.1.2 Αναστολείς P2Y12

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, οι νεότεροι αναστολείς P2Y12, όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη, σε συνδυασμό με ασπιρίνη συνιστώνται κατά προτίμηση έναντι της κλοπιδογρέλης, λόγω της μεγαλύτερης φαρμακοδυναμικής και κλινικής τους αποτελεσματικότητας [90,94].

Η πρόσθετη αναστολή μέσω του υποδοχέα P2Y12 σε ένα θεραπευτικό υπόβαθρο με ασπιρίνη, με στόχο την περαιτέρω μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αξιολογήθηκε για πρώτη φορά στη δοκιμή CURE 76, στην οποία ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST που λάμβαναν ήδη ασπιρίνη κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg, ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο για μέση διάρκεια 9 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερο ποσοστό μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης - ασπιρίνης, ανεξαρτήτου της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη [95]. Εντούτοις, η φτωχή αναστολή του P2Y12 που επάγεται από την κλοπιδογρέλη, λόγω διαταραχής στο μεταβολισμό των φαρμάκων και κατά επέκταση της μειωμένης παραγωγής ενεργών μεταβολιτών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οδήγησε στη χρήση νεότερης - γενιάς αναστολέων P2Y12 [88]. Η μελέτη OPTIMUS - 3 διαπίστωσε ότι, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η πρασουγρέλη συσχετίστηκε με ταχύτερη και μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων, καθώς και με μικρότερη διατομική μεταβλητότητα, σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, ακόμη και όταν η τελευταία χορηγούνταν σε υψηλές δόσεις (δόση φόρτισης 600 mg φόρτισης συν δόση συντήρησης 150 mg, ημερησίως) [44]. Παρόμοια φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα ελήφθησαν και με την τικαγρελόρη [52].

Επιπρόσθετα, μία post hoc ανάλυση της δοκιμής TRITON - TIMI έδειξε σημαντικό όφελος της χρήσης πρασουγρέλης έναντι κλοπιδογρέλης σε μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οδηγώντας σε υψηλότερη μείωση του σχετικού κινδύνου των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο), στους 15 μήνες, σε

ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με εκείνους χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (30% έναντι 14%, αντίστοιχα). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, η πρασουγρέλη δεν αύξησε τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή τη δοκιμή, η μεγαλύτερη μείωση στα ανεπιθύμητα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη (παράλληλα με πρασουγρέλη) (37% μείωση κινδύνου έναντι 26% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που δε λάμβαναν ινσουλίνη) [47,54]. Παρόμοια ευρήματα σημειώθηκαν και στη δοκιμή PLATO. Η εν λόγω δοκιμή περιλάμβανε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν είτε τικαγρελόρη (δόση φόρτισης 180 mg συν δόση συντήρησης 90 mg, δύο φορές την ημέρα) είτε κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 ή 600 mg συν δόση συντήρησης 75 mg, ημερησίως). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το απόλυτο όφελος (χαμηλότερο ποσοστό μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε 1 έτος) της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης ήταν μεγαλύτερο τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [96].

Μία φαρμακοδυναμική σύγκριση της πρασουγρέλης έναντι της τικαγρελόρης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο έδειξε ότι η τικαγρελόρη ασκεί παρόμοια ή μεγαλύτερη αναστολή της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την πρασουγρέλη, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της θεραπείας [34]. Μία κλινική σύγκριση μεταξύ της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης διερευνήθηκε από την πρόσφατη μελέτη ISAR – REACT, η οποία έδειξε ανωτερότητα μιας στρατηγικής με βάση την πρασουγρέλη έναντι μιας στρατηγικής με βάση την τικαγρελόρη στη μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [97]. Ωστόσο, αυτό δεν παρατηρήθηκε στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου συνέβη στο 11,2% και στο 13,0% στην ομάδα τικαγρελόρης και πρασουγρέλης, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,58 – 1,24, $P = 0,383$). Επίσης, οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν παρόμοιες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με τικαγρελόρη και πρασουγρέλη [98].

Η πρώιμη αποκλιμάκωση από διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία σε μονοθεραπεία με τικαγρελόρη μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση δοκιμάστηκε πρόσφατα ως εναλλακτική στρατηγική [7]. Δύο μικρές μελέτες σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ηλικίας ≥ 70 ετών, εκ των οποίων το ένα τρίτο είχε σακχαρώδη διαβήτη, έδειξε ότι η αποκλιμάκωση από πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη μπορεί να είναι ασφαλής [99]. Η μελέτη TWILIGHT ($n = 7.119$) αξιολόγησε την ασφάλεια της αποκλιμάκωσης της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας, από τικαγρελόρη συν ασπιρίνη σε μονοθεραπεία με τικαγρελόρη, μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο. Η αποκλιμάκωση σε μονοθεραπεία με τικαγρελόρη (στους 3 μήνες) οδήγησε σε χαμηλότερη επίπτωση της αιμορραγίας τύπου BARC 2, 3 ή 5 σε σύγκριση με τη 12μηνη χορήγηση διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας (4,0% έναντι 7,1%, αναλογία κινδύνου 0,56, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,45 - 0,68, $P < 0,001$), τόσο σε ασθενείς με όσο και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου [100]. Πιο συγκεκριμένα, η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη δεν αύξησε τα ισχαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με τη διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία (4,6% έναντι 5,9%, αναλογία κινδύνου 0,77, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,55 - 1,09, $P = 0,14$), αλλά μείωσε σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές (4,5% έναντι 6,7%, αναλογία κινδύνου 0,65, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,47 - 0,91, $P = 0,012$) [101].

Παράλληλα, μια πρόσφατη μετά - ανάλυση έδειξε ότι, μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, η μονοθεραπεία με αναστολέα P2Y12 είναι προτιμότερη από τη διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία σε ηλικιωμένα άτομα και άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο ή πολυαγγειακή νόσο όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας [102]. Επομένως, η αποκλιμάκωση της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας μπορεί να είναι μια επιλογή σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ισχυροί αναστολείς P2Y12 [103]. Ωστόσο, συνιστάται η αποφυγή της αποκλιμάκωσης στον πληθυσμό ασθενών

με σακχαρώδη διαβήτη, δεδομένου του υψηλού αγγειακού κινδύνου, εκτός εάν υπάρχει ανησυχία σχετικά με κίνδυνο αιμορραγίας [9].

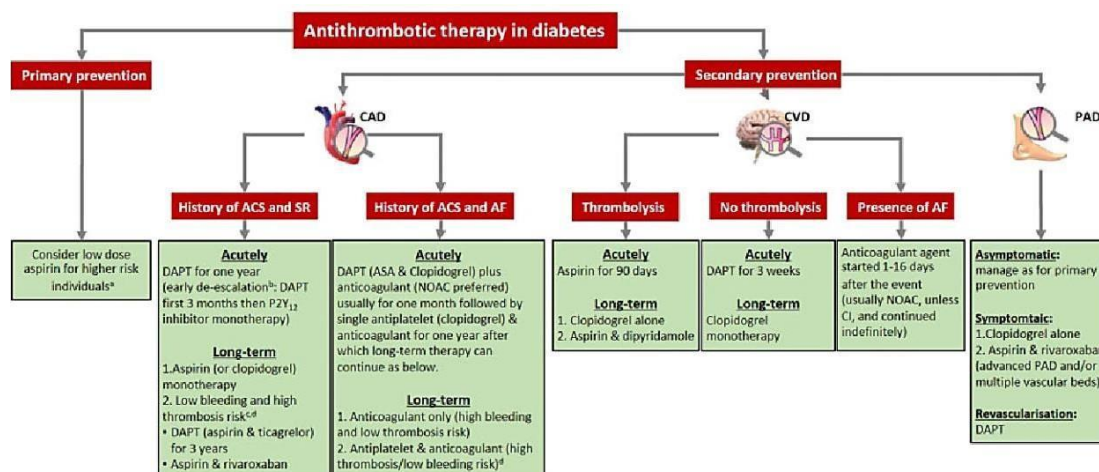
4.1.1.3 Αναστολείς GP IIb / IIIa

Η χρήση αναστολέα GP (Glycoprotein Inhibitor, GPI) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο φαίνεται να μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα 30 ημερών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, αλλά αυτό το όφελος έχει παρατηρηθεί πριν από τη χρήση του αναστολέα P2Y12 [59]. Το abciximab βρέθηκε να μειώνει τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ακόμη και με προ - θεραπεία με κλοπιδογρέλη, αλλά το όφελος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι λιγότερο έντονο (το abciximab έχει πλέον αποσυρθεί από την αγορά της Ευρώπης) [61]. Στη σύγχρονη πρακτική, με τη χρήση ισχυρών αναστολέων P2Y12, η θεραπεία με GPI εφαρμόζεται κυρίως σε περιπτώσεις μη - επαναρροής ή θρομβωτικής επιπλοκής κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (θεραπεία «διάσωσης») [104], αν και έχει προταθεί κάποιο όφελος και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οπιούχα και υποβάλλονται σε επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση [105].

4.1.1.4 NOACs

Στη δοκιμή ATLAS ACS 2 - TIMI, η προσθήκη πολύ χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνη (2,5 mg δύο φορές την ημέρα) σε διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία (με τη μορφή ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (32% με σακχαρώδη διαβήτη) μείωσε σημαντικά τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η ομάδα σακχαρώδη διαβήτη φάνηκε να αποκομίζει μικρότερο όφελος [89,106]. Έχει τεκμηριωθεί μια αύξηση στα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της ενδοακρανιακής αιμορραγίας, και επομένως αυτή η τριπλή θεραπεία μπορεί να υποστηριχθεί μόνο για άτομα με πολύ υψηλό αγγειακό κίνδυνο και σχετικά χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας [107].

Μια περίληψη των συστάσεων και των αντιθρομβωτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δίνεται στην Εικόνα 4 και τον Πίνακα 5 [9,88].



Εικόνα 4: Περίληψη αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών θεραπειών σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακή νόσο. Adapted from [9]

Πίνακας 5: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]

Indication	Subgroup	Working Group recommendations
Secondary prevention of cardiovascular disease		
Coronary artery disease	Stable	• Lifelong aspirin (75–100 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily) is recommended as first-line, single antiplatelet therapy • DAPT (aspirin plus clopidogrel) is indicated after stent implantation^a: DAPT is generally indicated for 6 months after stent implantation, regardless of the stent type (drug-eluting or bare-metal stent); a shorter duration is considered in selected patients at low coronary risk and high bleeding risk, whereas a longer duration is considered in selected patients at low bleeding risk and high coronary risk • DAPT is indicated for ≥12 months after bioresorbable vascular scaffold implantation^a • DAPT should be avoided in medically managed patients • Consider the addition of rivaroxaban 2.5 mg twice daily to aspirin therapy
	Acute coronary syndrome	• Lifelong aspirin (150–300 mg loading dose and then 75–100 mg daily) is recommended • DAPT is indicated after acute coronary syndrome^a: addition of a P2Y₁₂ inhibitor (prasugrel or ticagrelor as first choice^b) to aspirin is recommended in all patients for 1 year after the event • DAPT prolongation beyond 1 year (aspirin plus ticagrelor 60 mg twice daily^c) is indicated in selected patients without high bleeding risk and with high ischaemic risk^c

4.1.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο

Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη βλάπτει την κλινική εικόνα ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, με μετά - αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών να επιδεικνύουν μια συνολική αύξηση 40% των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [73]. Οι μελέτες που αφορούν αντιθρομβωτικούς παράγοντες για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου συνοψίζονται στον Πίνακα 6 [9].

Πίνακας 6: Δευτερογενής πρόληψη σταθερής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [9]

	Sample size	Population	Intervention	Control	Diabetes (%)	Primary endpoint	Duration of follow-up	Relative and absolute benefit	Relative and absolute harm	Comments
CAPRIE (1996) ⁹⁶ RCT 1:1	19 185	Prior ischaemic stroke (within 1 week–6 months), recent MI (within 35 days), or symptomatic atherosclerotic PAD	Clopidogrel (75 mg)	Aspirin (325 mg)	20	Aggregate of MI, ischaemic stroke, and vascular death	1–3 years	5.32% vs. 5.83% RRR 8.7% (0.30–16.5%); P = 0.043	GI bleed 1.99% vs. 2.66%; P < 0.002	Treatment effect by subgroup suggests heterogeneity in response with a benefit in PAD, but not in post-MI or stroke patients
DAPT (2014) ⁹⁸ RCT 1:1	9961	Prior coronary stent with DES after 12 months of DAPT (thienopyridine and aspirin)	Thienopyridine (clopidogrel 65% or prasugrel 35%)	Placebo	30	(i) Stent thrombosis and (ii) MACCE (death, MI, or stroke)	18 months	(i) Stent thrombosis 0.4% vs. 1.4%; HR 0.29 (0.17–0.48); P < 0.001 (ii) MACCE 4.3% vs. 5.9% HR 0.71 (0.59–0.85); P < 0.001	Moderate-severe bleeding 2.5% vs. 1.6%; P = 0.001	
PEGASUS-TIMI 54 (2015) ⁹¹ RCT 1:1:1	21 162	MI 1–3 years earlier	Ticagrelor 90 mg b.i.d. vs. placebo	vs. placebo	32	Composite of CV death, MI, or stroke	33 months	7.85% vs. 9.04% HR 0.85 (0.75–0.96); P = 0.008	TIMI major bleeding 2.60% vs. 1.06%, P < 0.001	No difference was detected in fatal or intracranial bleeding
			Ticagrelor 60 mg b.i.d.					7.77% vs. 9.04% HR 0.84 (0.74–0.95); P = 0.004	TIMI major bleeding 2.30% vs. 1.06%; P < 0.001	
TRA 2P-TIMI 50 (2012) ⁹⁵ RCT 1:1	26 449	History of MI, ischaemic stroke, or PAD	Vorapaxar (2.5 mg daily)	Placebo	25	Composite of death from CV causes, MI, or stroke	30 months	9.3% vs. 10.5% HR 0.87 (0.80–0.94); P < 0.001	Moderate or severe bleeding 4.2% vs. 2.5%, HR 1.66 (1.43–1.93); P < 0.001	Premature trial termination at 2 years, due to safety concerns over
COMPASS (2017) ⁹² RCT 1:1:1	27 395	Stable CAD, PAD, or both	Rivaroxaban (2.5 mg b.i.d.) plus aspirin (100 mg/day)	Aspirin (100 mg/day)	38	Composite of CV death, stroke, or MI	23 months	4.1% vs. 5.4% HR 0.76 (0.66–0.86); P < 0.001	ICH 1.0% vs. 0.5%; P < 0.001 Any bleeding 3.1% vs. 1.9% HR 1.70 (1.40–2.05); P < 0.001	ICH in patients with history of stroke Major bleeding was not significantly different
			Rivaroxaban (5 mg b.i.d.)					4.9% vs. 5.4% HR 0.90 (0.79–1.03); P = 0.12	Any bleeding 2.8% vs. 1.9% HR 1.51 (1.25–1.84); P < 0.001	

4.1.2.1 Ασπιρίνη

Σε πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νόσων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και σταθερή στεφανιαία νόσο, ακόμη και χωρίς συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους τελευταίους 12 μήνες, τα οφέλη της αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας είναι καλώς τεκμηριωμένα. Ισχυρά στοιχεία για τη χρήση της αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, προέρχονται από την Antithrombotic Trialists Collaboration, η οποία πραγματοποίησε μια μετά - ανάλυση που συμπεριέλαβε 135.000 άτομα και έδειξε σαφές όφελος, κυρίως με την ασπιρίνη ως μονο - αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία στη μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [108]. Εντούτοις, από πολλές φαρμακοδυναμικές και κλινικές δοκιμές έχειδειχθεί ότι, η αύξηση της ημερήσιας δόσης ασπιρίνης πέραν των 75 - 100 mg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν οδηγεί σε μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων ούτε σε βελτιωμένα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, συνιστώνται ημερήσιες δόσεις ασπιρίνης στο εύρος των 75 - 100 mg και όχι υψηλότερες [109].

Πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με τη δοσολογία της ασπιρίνης προέρχονται από τη δοκιμή ADAPTABLE, στην οποία συγκρίθηκαν τα σχήματα 81 mg OD και 325 mg OD σε 15.076 ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Μετά από διάμεσο 26 μήνες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας από κάθε αιτία, νοσηλείας για έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (7,28% [81 mg] έναντι 7,51% [325 mg], αναλογία κινδύνου 1,02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,91 - 1,14, $p = 0,75$). Επιπλέον, αυτό το εύρημα εμφανίστηκε να επαναλαμβάνεται στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 5.676$, αναλογία κινδύνου 0,99, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,84 - 1,17) [110], γεγονός που υποστηρίζεται από φαρμακοδυναμικά δεδομένα που δείχνουν ότι, ενώ τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη επιδεικνύουν μειωμένη ανταπόκριση σε δόση ασπιρίνης 75 mg (ημερησίως), σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, η αύξηση της δόσης στα 300 mg δεν αλλάζει την ανταπόκριση [109].

4.1.2.2 Αναστολείς P2Y12

Στη μελέτη CAPRIE ($n = 19.185$), ασθενείς με καθιερωμένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά την ημέρα) είτε ασπιρίνη (325 mg μία φορά την ημέρα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού εγκεφαλικού ή καρδιαγγειακού θανάτου στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (5,32% έναντι 5,83%, μείωση σχετικού κινδύνου 8,7%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,3 – 16,5, $p = 0,043$) καθώς και χαμηλότερη επίπτωση γαστρεντερικής αιμορραγίας. Το ένα πέμπτο των συμμετεχόντων της μελέτης είχε σακχαρώδη διαβήτη ($n = 3.866$) και μια αναδρομική ανάλυση της υποομάδας πρότεινε ένα ενισχυμένο όφελος της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, σύγκριση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (η χρήση της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης απέτρεψε 21 ανεπιθύμητες ενέργειες [αγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλεία για ισχαιμικές ή αιμορραγικές επιπλοκές] ανά 1.000 ασθενείς ανά έτος σε σύγκριση με 9 συμβάντα που προλήφθηκαν ανά 1.000 ασθενείς ανά έτος σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η καρδιαγγειακή προστασία που παρείχε η κλοπιδογρέλη ήταν ακόμη υψηλότερη στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που λάμβανε θεραπεία με ινσουλίνη [39]. Επί του παρόντος, συνιστάται μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη σε άτομα με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη ή σε άτομα με στεφανιαία νόσο και εγκεφαλοαγγειακή νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο συνιστάται μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη [88].

Πέρα από την μονο - αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία, υπάρχουν καλές ενδείξεις για την εντατικοποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε επιλεγμένα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη σε σταθερούς ασθενείς αξιολογήθηκε στη μελέτη CHARISMA. Η μελέτη CHARISMA τυχαιοποίησε 19.185 άτομα με καθιερωμένη αθηροθρομβωτική νόσο (δηλαδή ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσο) ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, τα οποία λάμβαναν ασπιρίνη,

ώστε να λάβουν κλοπιδογρέλη 75 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο [111]. Μετά από 28μηνια παρακολούθηση, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων κατά τη λήψη διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας έναντι της ασπιρίνης μόνο (αναλογία κινδύνου 0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,83 - 1,05). Ωστόσο, στην υποομάδα με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσο, υπήρχαν κάποιες ενδείξεις οφέλους (αναλογία κινδύνου 0,77, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61 - 0,98). Περίπου το 30% των συμμετεχόντων στη μελέτη CHARISMA είχαν σακχαρώδη διαβήτη και υπήρχε μια τάση προς μικρότερο όφελος από την διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι της μόνο - αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας σε αυτήν την ομάδα σε σύγκριση με άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [112]. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι, η χρήση της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας, σε σύγκριση με την μόνο - αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία, οδήγησε σε σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χωρίς διαβητική νεφροπάθεια (6,7% έναντι 7,7%) ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος σε άτομα με διαβητική νεφροπάθεια (11,4% έναντι 12,0%) [113].

Η μελέτη DAPT (n = 9.961) έδειξε ομοίως ότι 30μηνια έναντι 12μηνια χορήγησης κλοπιδογρέλης (65%) ή πρασουγρέλης (35%) σε άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ασπιρίνη και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μείωσε σημαντικά τον καρδιαγγειακό θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (αναλογία κινδύνου 0,56, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,42 - 0,76, $p < 0,001$), αλλά όχι σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (αναλογία κινδύνου 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,68 - 1,02, $p = 0,08$). Όπως και στη μελέτη CAPRIE, υπήρχαν ορισμένες ενδείξεις ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν μικρότερο όφελος σε σύγκριση με εκείνους χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (6,6% έναντι 7,0% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, 3,3% έναντι 5,2% σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη) [114].

Υπάρχουν ίσως πιο πειστικά στοιχεία, ιδιαίτερα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, για τη χρήση μακροχρόνιας διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας με βάση την τικαγρελόρη. Η μελέτη PEGASUS - TIMI 54 αξιολόγησε την παρατεταμένη χρήση της τικαγρελόρης σε 21.162 ασθενείς με ιστορικό MI, 1 - 3 έτη πριν την εγγραφή. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου, οποίος περιλάμβανε τον σακχαρώδη διαβήτη που απαιτούσε φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο δόσεις τικαγρελόρης (60 mg ή 90 mg δύο φορές την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο εκτός ασπιρίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη συν τικαγρελόρη μείωσε τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (για παράδειγμα, 60 mg τικαγρελόρης δύο φορές την ημέρα έναντι εικονικού φαρμάκου: 7,8% έναντι 9,0%, αναλογία κινδύνου 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,74 - 0,95, $p = 0,008$) σε συμμετέχοντες με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (πριν από 1 έτος) και πρόσθετο παράγοντα κινδύνου (ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, υποτροπιάζον έμφραγμα, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος ή μη - τελικού σταδίου νεφρική νόσο) [56].

Τα TIMI - μείζονα αιμορραγικά συμβάντα ήταν σημαντικά πιο συχνά σε άτομα που έλαβαν τικαγρελόρη (2,3% έναντι 1,06% στο εικονικό φάρμακο, αναλογία κινδύνου 2,32, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,68 - 3,21, $P < 0,001$), αλλά δεν ανιχνεύθηκαν σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θανατηφόρα αιμορραγία. Σε αντίθεση με τις άλλες δοκιμές, οι συμμετέχοντες με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 6.806$, 32% του πληθυσμού μελέτης) επέδειξαν σημαντικό όφελος με την διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι της μόνο - αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας στη μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (11,6% έναντι 10,0% στην υποομάδα σακχαρώδη διαβήτη και 7,8% έναντι 6,7% στην υποομάδα μη - σακχαρώδη διαβήτη, αναλογία κινδύνου 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,72 - 0,99, $p = 0,035$). Αντίθετα, η TIMI - μείζον αιμορραγία σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ήταν υψηλότερη σε άτομα που έλαβαν τικαγρελόρη σε σύγκριση με άτομα που έλαβαν εικονικό

φάρμακο (2,5% έναντι 1,0%, αναλογία κινδύνου 2,5, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,4 – 4,4), αλλά ήταν παρόμοια με την ομάδα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (2,39%) [115]. Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό αναιμίας ή νοσηλείας για αιμορραγία φάνηκε να αποκομίζουν μεγαλύτερο όφελος από τη μακροχρόνια διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία [116].

Όπως και σε άτομα με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία με βάση την τικαγρελόρη έχει επίσης δοκιμαστεί έναντι της ασπιρίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου – 2 και χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο αλλά χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη THEMIS περιλάμβανε 19.220 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τικαγρελόρη (90 mg δύο φορές την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο, σε υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη. Μετά από μέση παρακολούθηση 40 μηνών, υπήρξε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε όσους έλαβαν τικαγρελόρη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 0,90, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,81 – 0,99, $p = 0,04$) [87].

Μια εναλλακτική λύση στη μακροχρόνια διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία είναι η χορήγηση χαμηλής δόσης διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας με ασπιρίνη 75 – 100 mg μία φορά την ημέρα και ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ερευνητές της δοκιμής COMPASS διερεύνησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αναστολής της παραγωγής θρομβίνης, όπως παρέχεται από τη ριβαροξαμπάνη (2,5 mg δύο φορές την ημέρα) σε υπόβαθρο θεραπείας με ασπιρίνη ή ριβαροξαμπάνη (5 mg δύο φορές την ημέρα) μόνη της σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία ή περιφερική αθηροσκληρωτική νόσο ($n = 27.395$, 91% με στεφανιαία νόσο και 62% με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, 38% με σακχαρώδη διαβήτη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία, είτε μόνο ριβαροξαμπάνη ή ασπιρίνη. Σε σύγκριση με την ασπιρίνη από μόνη της, η χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία οδήγησε σε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (4,1% έναντι 5,4%, HR 0,76, 95%CI 0,66 – 0,86, $p < 0,001$), ιδιαίτερα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αν και η συνδυαστική θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο

μείζονας αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 1,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,25 - 2,31), εξακολουθούσε να παρέχει καθαρό κλινικό όφελος [117].

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μακροχρόνια διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία ή χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία σε άτομα με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο που διατρέχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο αλλά όχι υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας [109]. Σε όσους υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για σταθερή στεφανιαία νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, το τυπικό σχήμα χαμηλής δόσης διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες [118].

Συνοπτικά, τα άτομα με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τουλάχιστον έναν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, συνήθως ασπιρίνη, αν και η κλοπιδογρέλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που η ασπιρίνη αντενδείκνυται. Ωστόσο, πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με προηγούμενο MI επωφελούνται από τη μακροχρόνια διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη και τικαγρελόρη) ή από συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών (χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με ασπιρίνη και ριβαροξαμπάνη), υπό την προϋπόθεση να επιδεικνύουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Άτομα με σημαντική στεφανιαία νόσο αλλά χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί επίσης να ωφεληθούν από τη διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία ή τη χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία, η οποία προορίζεται κυρίως για άτομα με υψηλό αγγειακό κίνδυνο αλλά χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας [7].

4.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο

Η περιφερική αρτηριακή νόσος πιστεύεται ότι επηρεάζει 202 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως [119], οι οποίοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [120]. Έως και το ένα τρίτο των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και σε αυτά τα άτομα, η

περιφερική αρτηριακή νόσος είναι πιο σοβαρή, εξελίσσεται πιο γρήγορα και σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων και ακρωτηριασμού, σε σύγκριση με άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι ένας ισχυρός δείκτης συστηματικής αθηροσκλήρωσης και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [121]. Τα δεδομένα σχετικά με τις αντιαιμοπεταλιακές στρατηγικές σε αυτό το πλαίσιο είναι περιορισμένα και συχνά προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων ερευνών (Πίνακας 7) που αφιερώθηκαν κυρίως στη διαχείριση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους αρχικά η περιφερική αρτηριακή νόσος ήταν αρχικά ασυμπτωματική ή κλινικά μη – εμφανής [88].

Πίνακας 7: Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.
Adapted from [9]

Trial	Sample size	Population	Investigation	Control	% with diabetes	Follow-up	Outcomes	Absolute and relative benefits	Absolute and relative harms	Other comments
Asymptomatic POPADAD (2008) ⁴⁴	1276	Type 1 or 2 diabetes mellitus and ABPI ≤0.99 with no PAD symptoms	Aspirin 100 mg ± antioxidant	Placebo ± antioxidant	100%	Median 6.7 years	MACCE or above ankle amputation for critical limb ischaemia	18.2% vs. 18.3% HR 0.98 (0.76–1.26); P=0.86	GI bleed 4.4% vs. 4.9% HR 0.90 (0.53–1.52); P=0.69	
AAA (2010) ¹²¹	3350	ABPI ≤0.95; free from clinical CV disease	Aspirin 100 mg	Placebo	3%	Mean 8.2 years	MACCE or revascularization	13.7 vs. 13.3 events/1000 person-years HR 1.03 (0.84–1.27)	Major bleed 2.0% vs. 1.2% HR 1.71 (0.99–2.97)	
Symptomatic ATT Collaboration (2009) ⁴²	17 000	Meta-analysis of secondary prevention trials (not PAD specific)	Aspirin 75–500 mg	No aspirin	Not stated	NA	MACCE	6.7% vs. 8.2% per year; HR 0.81 (0.75–0.87); P<0.0001	Major extracranial bleed (incompletely reported) 23 vs. 6 events HR 2.69 (1.25–5.76)	Non-significant increase haemorrhagic stroke, significant decrease ischaemic stroke and coronary events
CAPRIE (1996) ³⁶	6452	Symptomatic PAD and ABPI ≤0.85; or symptomatic PAD with previous amputation or revascularization	Clopidogrel 75 mg	Aspirin 325 mg	21%	Mean 1.9 years	MACCE	3.71% vs. 4.86% per year; RR 23.8% (8.9–36.2); P=0.0028	GI bleed 1.99% vs. 2.66% P<0.002 (for the whole group)	No difference in amputation rate across CAPRIE cohorts; not reported specific to PAD subgroup
EUCLID (2017) ¹²²	13 885	PAD with ABPI ≤0.8 or previous lower limb revascularization >30 days before randomization	Ticagrelor 90 mg b.i.d.	Clopidogrel 75 mg	38%	Median 30 months	MACCE Lower limb revascularization	10.8% vs. 10.6% HR 1.02 (0.92–1.13); P=0.65 12.2% vs. 12.8% HR 0.95 (0.87–1.05); P=0.30	TIMI major bleeding 1.6% vs. 1.6% HR 1.10 (0.84–1.43); P=0.49	
CHARISMA subgroup PAD (2009) ¹²³	3096 (2838 symptomatic, 258 asymptomatic)	Symptomatic PAD and ABPI ≤0.85; or symptomatic PAD with previous amputation or revascularization; asymptomatic with ABPI <0.9 identified within those with other eligibility for CHARISMA study	Aspirin 75–162 mg + clopidogrel 75 mg (DAPT)	Aspirin 75–162 mg + placebo	36%	Median 28 months	MACCE	7.6% vs. 8.9% HR 0.85 (0.66–1.08); P=0.183	Severe bleeding 1.7% vs. 1.7% HR 0.97 (0.56–1.66); P=0.90 Minor bleeding 34.4% vs. 20.8% HR 1.99 (1.69–2.34); P<0.001	Non-significant trend towards increase of fatal, intracranial, and moderate bleeding with DAPT

TRA2* P-TIMI 50 (2013) ¹²⁴	3787	Symptomatic PAD and ABPI <0.85 or previous lower limb revascularization	Vorapaxar 2.5 mg	Placebo	36%	Median 36 months	MACCE	11.3% vs. 11.9% HR 0.94 (0.78–1.14); P = 0.53	GUSTO moderate/severe bleeding: 7.4% vs. 4.5%; HR 1.62 (1.21–2.18); P = 0.001
							Acute limb ischaemia	2.3% vs. 3.9%; HR 0.58 (0.39–0.86); P = 0.006	
							Revascularization	18.4% vs. 22.2%; HR 0.84 (0.73–0.97); P = 0.017	
COMPASS (2018) ¹²⁴	7470 (4129 symptomatic lower limb; 1422 asymptomatic lower limb; 1919 carotid disease)	Previous lower limb revascularization or amputation; symptomatic PAD and ABPI <0.9 or stenosis ≥50% on arterial imaging; carotid revascularization or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%	Rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. + aspirin 100 mg	Aspirin 100 mg + placebo	44%	Median 21 months	MACCE	5% vs. 7%; HR 0.72 (0.57–0.90); P = 0.005	Major bleeding 3.1% vs. 1.9%; HR 1.61 (1.12–2.31); P = 0.009
							Major adverse limb event (acute/chronic ischaemia; amputation)	1.2% vs. 2.2%; HR 0.54 (0.35–0.84); P = 0.005	
Post-revascularization CASPAR (2010) ¹²⁷	851	Vascular bypass graft for treatment of PAD	Aspirin 75–100 mg + clopidogrel 75 mg (DAPT)	Aspirin 75–100 mg + placebo	38%	Median 12 months	Graft occlusion/revascularization/ampputation/death	All grafts: 35.4% vs. 35.0% HR 0.98 (0.78–1.23) Venous: 23.8% vs. 20.0% HR 1.25 (0.94–1.67) Prosthetic: 37.5% vs. 52.8%; HR 0.65 (0.45–0.95); P = 0.025	Total bleeding 16.7% vs. 7.1%; P < 0.001 Severe bleeding: 2.1% vs. 1.2%; P = NS Graft occlusion: HR 0.63 (0.42–0.93) and amputation: HR 0.48 (0.24–0.96) significantly reduced in prosthetic but not vein bypass
BOA (2000) ¹²⁸	2690	Infrapopliteal bypass graft for obstructive arterial disease	Oral anticoagulants (target INR 3.0–4.5)	Pulverized carbasalate calcium 100 mg (equivalent to aspirin 80 mg)	26%	Mean 21 months	Occlusion	23.2% vs. 24.3% HR 0.95 (0.82–1.11)	Total bleeding: 119 vs. 59 events Fatal intracranial bleeding events were higher (8 vs. 3 events) in oral anticoagulants, whereas bleeding events in other sites were similar between groups
							MACE plus amputation	18.7% vs. 20.8% HR 0.89 (0.75–1.06)	
							Vein graft occlusion	14.3% vs. 20.3%; HR 0.69 (0.54–0.88)	
							Non-vein grafts occlusion	36% vs. 30%; HR 1.26 (1.03–1.55)	
Sarac et al. (1998) ¹²⁹	56	Infrapopliteal bypass with autogenous vein and deemed high risk for graft occlusion (suboptimal venous conduit, poor arterial runoff or redo bypass)	Warfarin (target INR 2–3) + aspirin 325 mg	Aspirin 325 mg	64%	Not stated (outcomes derived from Kaplan-Meier survival curves)	30-day graft patency	97.3% vs. 85.2%; P = 0.07	Haematoma 32% vs. 4%; P = 0.004
							30-day amputation rate	0% vs. 11.1%; P = 0.04	GI bleeding: 3% vs. 11%; P = NS
							3-year primary assisted patency	77% vs. 56%; P = 0.05	Intracranial bleeding: 3% vs. 4%; P = NS
							3-year secondary patency	81% vs. 56%; P = 0.02	
VOYAGER-PAD (2020) ¹³⁰	6564	Post-lower limb revascularization	Rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. + aspirin 100 mg	Aspirin 100 mg + placebo	40%	Median 28 months	MACE plus acute limb ischaemia or amputation	15.5% vs. 17.8%; HR 0.85 (0.76–0.96)	Major bleeding: 1.9% vs. 1.35% HR 1.43 (0.97–2.10); P = 0.07

4.2.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο

Σε μία μετά - ανάλυση 18 δοκιμών, στις οποίες συμμετείχαν περίπου 5.000 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, εκείνοι που έλαβαν ασπιρίνη είχαν στατιστικά μη - σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο [122]. Αυτή η ανάλυση βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό σε δύο σχετικά μικρές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο, οι οποίες συνέκριναν την ασπιρίνη με το εικονικό φάρμακο (δοκιμή POPADAD ειδική για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [75] και δοκιμή AAA που περιλάμβανε 88 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [3%] [123]). Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών δεν έδειξαν κανένα όφελος της ασπιρίνης ή της ασπιρίνης συν διπυριδαμόλη, έναντι του εικονικού φαρμάκου, στα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε γενικές γραμμές, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν την αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία ρουτίνας για την ασυμπτωματική αρτηριακή

νόσο των κάτω άκρων· ως εκ τούτου αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζονται καλύτερα σύμφωνα με τις συστάσεις πρωτογενούς πρόληψης που περιγράφηκαν παραπάνω [9].

4.2.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο

4.2.2.1 Ασπιρίνη

Η αποτελεσματικότητα της την αντί- αιμοπεταλιακής θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωματικής περιφερικής αρτηριακής νόσου, καθιερώθηκε από την Antithrombotic Trialists' Collaboration, όπως συζητήθηκε παραπάνω [7]. Μία μετά - ανάλυση 17.000 ατόμων με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τα τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 18,2% ετησίως, και αντισταθμίζεται οριακά από μία μη - σημαντική αύξηση του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου [31].

4.2.2.2 Αναστολείς P2Y12

Μία μετά - ανάλυση 6.452 ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο (21% με σακχαρώδη διαβήτη) της δοκιμής CAPRIE, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με αναστολέα P2Y12 με κλοπιδογρέλη έναντι της ασπιρίνης, έδειξε δυνητικά μεγαλύτερο όφελος της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης (3,71% έναντι 4,86%, μείωση σχετικού κινδύνου 24%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 8,9 - 36,2, σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (5,32% έναντι 5,83%, μείωση σχετικού κινδύνου 8,7%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,3 - 16,5) όσον αφορά τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα [39]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο και / ή για ασθενείς που απαίτησαν επαναγγείωση, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, συνιστούν είτε ασπιρίνη είτε κλοπιδογρέλη [124].

Η παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου μειώνει την καρδιαγγειακή πρόγνωση σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, οδηγώντας στο σκεπτικό ότι η αναστολή πολλαπλών οδών των αιμοπεταλίων μπορεί να βελτιώσει την κλινική έκβαση σε αυτό το πλαίσιο [125]. Η δοκιμή PEGASUS – TIMI 54 συμπεριλάμβανε 1.143 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (5%), εκ των οποίων το 42% είχε σακχαρώδη διαβήτη. Δεδομένου του υψηλού προφίλ κινδύνου αυτής της υποομάδας με περιφερική αρτηριακή νόσο, η προσθήκη τικαγρελόρης στην ασπιρίνη (σε σχέση με την ασπιρίνη μόνη της) σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο (4,1% έναντι 1,0%), χωρίς σημαντική αύξηση της μείζονος αιμορραγίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση της τικαγρελόρης μείωσε επίσης σημαντικά τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στα άκρα (οξεία ισχαιμία άκρων ή περιφερική επαναγγείωση: αναλογία κινδύνου 0,65, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,44 – 0,95) [126].

Σε άτομα με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (n = 13.885, 38,4% με σακχαρώδη διαβήτη), η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη συγκρίθηκε επίσης με την κλοπιδογρέλη στη δοκιμή EUCLID. Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 30 μηνών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (10,8% έναντι 10,6%, αναλογία κινδύνου 1,02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,92 – 1,13) ή μείζονος αιμορραγίας, και ως εκ τούτου η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη δεν έλαβε άδεια χρήσης για περιφερική αρτηριακή νόσο [127]. Η μονοθεραπεία με πρασουγρέλη δεν έχει δοκιμαστεί επαρκώς σε κλινικές μελέτες, αλλά μπορεί να προσφέρει φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα έναντι της κλοπιδογρέλης, πρόσθετα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη [128].

Σύγκριση της διπλής αντί – αιμοπεταλιακής θεραπείας (ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) με ασπιρίνη μόνη της σε άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο συμπεριλήφθηκε σε μία post hoc ανάλυση της μελέτης CHARISMA (n = 3.096 με περιφερική αρτηριακή νόσο, 36,2% με σακχαρώδη διαβήτη). Η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα

μεταξύ των δύο φαρμακευτικών παρεμβάσεων (7,6% έναντι 8,9%, αναλογία κινδύνου 0,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66 – 1,08, $p=0,18$). Στον αντίποδα, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην ελάσσονα αιμορραγία με διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία (34,4% έναντι 20,8%, αναλογία πιθανοτήτων 1,99, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,69 – 2,34), αλλά καμία διαφορά στη μείζονα / μέτρια αιμορραγία [129].

4.2.2.3 NOACs

Υπάρχουν καλώς τεκμηριωμένα στοιχεία για την εντατικοποίηση της μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία σε άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο, με δόση ασπιρίνης στα 75 – 100 mg μία φορά την ημέρα και ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, που υποστηρίζεται από την ανάλυση 7.470 συμμετεχόντων με περιφερική αρτηριακή νόσο στη δοκιμή COMPASS (44% με σακχαρώδη διαβήτη). Σε διάμεση παρακολούθηση 21 μηνών, ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, σε σύγκριση με την ασπιρίνη από μόνη της (5,1% έναντι 6,9%, αναλογία κινδύνου 0,72, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,57 – 0,90, $p = 0,0047$). Ιδιαίτερα, σημαντικά οφέλη που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων συμβάντων στα άκρα (1% έναντι 2%, αναλογία κινδύνου 0,63, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,41 – 0,96) και χαμηλότερη συχνότητα μείζονος ακρωτηριασμού (αναλογία κινδύνου 0,30, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,11 – 0,80, $p = 0,011$) [130].

4.2.2 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με επαναγγείωση

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είναι ευεργετική μετά από επαναγγείωση των κάτω άκρων, και ιδιαίτερα μετά από προσθετική παράκαμψη [131,132]. Ομοίως, η βαρφαρίνη, με ή χωρίς ασπιρίνη, μπορεί να βελτιώσει τη βατότητα του μοσχεύματος μετά από φλεβική παράκαμψη [133]. Τα στοιχεία σχετικά με τη χαμηλή - δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία σε

άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο έχουν ενισχυθεί από τα αποτελέσματα της δοκιμής VOYAGER – PAD, η οποία τυχαιοποίησε 6.564 άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με επαναγγείωση (40% με σακχαρώδη διαβήτη) για να λάβουν είτε χαμηλή δόση διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία είτε μόνο ασπιρίνη. Μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 28 μηνών, ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας ισχαιμίας άκρων, ακρωτηριασμού, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού εγκεφαλικού ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν 17,3% έναντι 19,9% (αναλογία κινδύνου 0,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,76 – 0,96, $p = 0,009$), χωρίς σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης TIMI - μείζονος αιμορραγίας (2,65% έναντι 1,87%, αναλογία κινδύνου 1,43, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,97 – 2,10, $p = 0,07$). Ας σημειωθεί ότι, παρόμοια ανταπόκριση παρατηρήθηκε και στην ομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη [134].

Συμπερασματικά, αν και αναγνωρίζεται έλλειψη δεδομένων, ενδείξεις σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και περιφερική αρτηριακή νόσο αντικατοπτρίζουν τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για το γενικό πληθυσμό ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο [135,136] (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]

Indication	Subgroup	Working Group recommendations
<i>Secondary prevention of cardiovascular disease</i>		
Peripheral artery disease	Symptomatic	• Lifelong aspirin (75–100 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily) alone is recommended • Routine DAPT is not indicated • Consider rivaroxaban 2.5 mg twice daily in addition to aspirin • DAPT after lower-extremity revascularization can be considered to prevent limb-related events
	Asymptomatic with ABI <0.90	• Aspirin or clopidogrel alone is a reasonable option
	Asymptomatic with ABI ≥0.91	• Routine antiplatelet therapy is not indicated

4.3 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάζει αρνητικά την ανάρρωση και προδιαθέτει για υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά συμβάντα [137]. Παρά τις προόδους στη φαρμακοθεραπεία, το βέλτιστο αντιαιμοπεταλιακό σχήμα για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και εγκεφαλοαγγειακή νόσο (με ή χωρίς ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο) εξακολουθεί να συζητείται, διότι η χρήση πιο ισχυρών αντιθρομβωτικών φαρμάκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση του κινδύνου ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συμβάλλοντας σε μία αβεβαιότητα στη σχέση κινδύνου - οφέλους στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης [138]. Παράλληλα, λόγω έλλειψης μεγάλων μελετών ειδικών για τον σακχαρώδη διαβήτη και με τα διαθέσιμα στοιχεία να προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων πιο γενικών μελετών, η αντιθρομβωτική θεραπεία σε άτομα με εγκεφαλικό επεισόδιο είναι παρόμοια, ανεξαρτήτου της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη [9].

4.3.1 Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο

Εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, η θεραπεία πρώτης - γραμμής για μείζον οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι είτε η επαναιμάτωση μέσω θρομβόλυσης με έναν ενδοφλέβιο ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου είτε η διαδερμική μηχανική ενδαγγειακή θρομβεκτομή [139], ακολουθούμενη από μόνο - αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία συνήθως με ασπιρίνη, χορηγούμενη 24 ώρες αργότερα [138,140]. Η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη δεν έχει επιδείξει υπεροχή έναντι της ασπιρίνης [141] και, ως εκ τούτου, συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις που η ασπιρίνη αντενδείκνυται [140]. Σε άτομα με ελάχιστον εγκεφαλικό επεισόδιο (Βαθμολογία Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας [National Institutes of Health Stroke Score] ≤ 3), υψηλού - κινδύνου παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Βαθμολογία ηλικίας, αρτηριακής πίεσης, κλινικού χαρακτηριστικού, διάρκειας και παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη ≥ 4) ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν απαιτεί θρομβόλυση ή επεμβατικά μέτρα (θρομβεκτομή), η αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να

ξεκινήσει μόλις αποκλειστεί το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Με βάση τα ευρήματα από τις δοκιμές CHANCE και POINT, το τρέχον σχήμα επιλογής μπορεί να περιλαμβάνει διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη (75 - 100 mg μία φορά την ημέρα) και κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά την ημέρα) [142,143] για 21 ημέρες, ξεκινώντας εντός 24 ωρών από το συμβάν, ακολουθούμενη από αποκλιμάκωση με μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη [140].

4.3.1.1 Ασπιρίνη

Δύο μεγάλες μετά - αναλύσεις, που συμπεριλάμβαναν ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξαν το κλινικό όφελος της ασπιρίνης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [73,108]. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε στη δοκιμή CAPRIE, η μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων με κλοπιδογρέλη, έναντι της ασπιρίνης, ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με το ένα τρίτο των ασθενών που συμμετείχαν στη δοκιμή CAPRIE να έχουν προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο [39].

4.3.1.2 Αναστολείς P2Y12

Η συσχέτιση μεταξύ του υπολειπόμενου κινδύνου υποτροπών και της υψηλότερης αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων, παρά τη χορήγηση αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, έχει οδηγήσει σε έρευνες που στοχεύουν στην αξιολόγηση του κλινικού οφέλους της διπλής αντί - αιμοπεταλιακής θεραπείας και των νεότερων αναστολέων P2Y12 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές (ESPS - 2112 [15% ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη] και ESPRIT [18% ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη]), ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ασπιρίνης και παρατεταμένης αποδέσμευσης διπυριδαμόλης (400 mg ημερησίως) μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξε κλινικό όφελος σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη [144,145]. Αντιστρόφως, τα αποτελέσματα μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν παρόμοια με την ασπιρίνη συν παρατεταμένη αποδέσμευση διπυριδαμόλη έναντι της κλοπιδογρέλης στη δοκιμή PROFESS, ανεξαρτήτου της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη (28% σακχαρώδη διαβήτη) [146]. Στην κλινική πράξη, η

χρήση παρατεταμένης αποδέσμευσης διπυριδαμόλης αποθαρρύνεται και είναι περιορισμένη λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων επιδράσεων, όπως κεφαλαλγία και γαστρεντερικά συμπτώματα [88].

Στη δοκιμή CHARISMA, > 40% των ασθενών είχε σακχαρώδη διαβήτη και περίπου το 36% είχε προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο [112]. Στην ανάλυση υποομάδας ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο ($n = 4.320$), η προσθήκη κλοπιδογρέλης συνδέθηκε με μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου (4,9% έναντι 6,1%, αναλογία κινδύνου 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,62 – 1,03). Μεταξύ του συνολικού πληθυσμού της μελέτης CHARISMA, η επίπτωση της ενδοκρανιακής αιμορραγία ήταν παρόμοια (0,3%) στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη ή στους ασθενείς που έλαβαν μόνο ασπιρίνη, ενώ δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά στη μείζονα αιμορραγία στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενη εγκεφαλοαγγειακή νόσο (1,7% με εικονικό φάρμακο έναντι 1,9% με κλοπιδογρέλη, αναλογία κινδύνου 1,11, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,71 – 1,73) [147]. Η αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης από αυτές τις αναλύσεις αποτέλεσε τη βάση για τις επόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες [88].

Οι ερευνητές της δοκιμής MATCH τυχαιοποίησαν ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τουλάχιστον έναν καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου για να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη είτε ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική μείωση υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα διπλής αντί – αιμοπεταλιακής θεραπείας, ενώ παράλληλα έδειξαν αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Αυτά τα ευρήματα ήταν συνεπή και στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη [148]. Στον αντίποδα, στη δοκιμή CHANCE, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 5.170 ασθενείς με ελάχιστον εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη, χορηγούμενη για 21 ημέρες μετά το συμβάν, μείωσε το ποσοστό των υποτροπών εγκεφαλικού επεισοδίου στις 90 ημέρες, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών συμβάντων, ανεξαρτήτως της

παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη [142]. Παρομοίως, η δοκιμή POINT που διερεύνησε τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (50 – 325 mg ημερησίως) έναντι της διπλής αντί – αιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με ελάχιστον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού – κινδύνου έδειξε όφελος έναντι του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου στις 90 ημέρες (μείωση κινδύνου κατά 25%), παράλληλα με 2,3 φορές αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας [143].

Τόσο η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη όσο και η θεραπεία με ασπιρίνη συν τικαγρελόρη έχουν επίσης συγκριθεί με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη μετά από οξύ μη – σοβαρό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού – κινδύνου. Εντούτοις, η δοκιμή SOCRATES απέτυχε να καταδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου (6,7% έναντι 7,5%, αναλογία κινδύνου 0,89, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,78 – 1,01, $p = 0,07$) μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν τικαγρελόρη έναντι ασπιρίνης. Ωστόσο, η διερευνητική ανάλυση έδειξε ότι όσοι έλαβαν τόσο ασπιρίνη όσο και τικαγρελόρη κατά την περίοδο του συμβάντος φάνηκε να αποκομίζουν περισσότερα οφέλη σε σύγκριση με άτομα που δεν το έκαναν (αναλογία κινδύνου 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61 – 0,95, $p = 0,02$, έναντι αναλογία κινδύνου 0,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,82 – 1,12) [141].

Αυτό διερευνήθηκε περαιτέρω στη δοκιμή THALES, η οποία τυχαιοποίησε 11.016 άτομα (29% με σακχαρώδη διαβήτη) με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Βαθμολογία NIHSS ≤ 5) εντός 24 ωρών από την παρουσίαση με διπλή αντί – αιμοπεταλιακή θεραπεία (τικαγρελόρη συν ασπιρίνη) ή ασπιρίνη μόνη της για 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου (5,5% έναντι 6,6%, αναλογία κινδύνου 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,71 – 0,96, $p = 0,02$) στην ομάδα που έλαβε ασπιρίνη συν τικαγρελόρη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο ασπιρίνη, αλλά παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (0,5% έναντι 0,1%, αναλογία κινδύνου 3,99, 95%

διάστημα εμπιστοσύνης 1,74 – 9,14, $p = 0,001$) [149]. Τα ευρήματα από τη δοκιμή SOCRATES ήταν παρόμοια στις υποομάδες με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ενώ στην δοκιμή THALES παρατηρήθηκε μικρότερο όφελος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έναντι αυτών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (αναλογία κινδύνου 0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,72 – 1,20, έναντι αναλογία κινδύνου 0,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,64 – 0,94) [141].

4.3.1.3 Ανταγωνιστές του υποδοχέα θρομβοξάνης / προσταγλανδίνης

Η terutroban, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα θρομβοξάνης – προσταγλανδίνης στη μελέτη PERFORM 119 συγκρίθηκε με την ασπιρίνη για την πρόληψη των εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με προηγούμενο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου στους 28 μήνες ήταν 11% και στις δύο ομάδες (αναλογία κινδύνου 1,02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,94 – 1,12). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ($n = 5.299$). Ωστόσο, σημαντική αύξηση σε αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν terutroban (αναλογία κινδύνου 1,09, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,01 – 1,17) και, ως εκ τούτου, αυτός ο πράκτορας δεν αποτελεί εναλλακτική της ασπιρίνης σε ασθενείς με εγκεφαλικά ισχαιμικά συμβάντα [150].

4.3.2 Μακροχρόνια πρόληψη μη - καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η επίδραση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με (παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο είναι καλώς εδραιωμένη, όπως και οι επιδράσεις του συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης / διπυριδαμόλης [151]. Τα οφέλη της ασπιρίνης (75 – 150 mg ημερησίως) φαίνεται να είναι πιο έντονα τις πρώτες 6 – 12 εβδομάδες μετά το συμβάν, ενώ ο συνδυασμός της με διπυριδαμόλη μπορεί να προσφέρει καλύτερη μακροπρόθεσμη προστασία [152]. Η κλοπιδογρέλη είναι εξίσου καλή με τον συνδυασμό ασπιρίνης / διπυριδαμόλης και προτιμάται στη δευτερογενή πρόληψη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συχνής κεφαλαλγίας που παρατηρούνται από τον συνδυασμό ασπιρίνης / διπυριδαμόλης [146,153]. Η

διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία για μακροχρόνια χρήση αποθαρρύνεται καθώς μελέτες έχουν δείξει υπερβολική αιμορραγία χωρίς αγγειακό όφελος [154].

Συνοπτικά, κατά τη διαχείριση ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης 24 ώρες μετά από ένα οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο που απαιτεί θεραπεία επαναιμάτωσης, η οποία ακολουθείται από αλλαγή σε κλοπιδογρέλη 3 μήνες αργότερα (ή συνέχιση της ασπιρίνης εάν προστεθεί διπυριδαμόλη). Σε ελάχιστον εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού - κινδύνου, η διπλή αντί - αιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει μόλις αποκλειστεί η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και να συνεχιστεί για 21 ημέρες με ασπιρίνη, και στη συνέχεια να εφαρμοστεί μακροχρόνια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (ή συνδυασμός ασπιρίνης / διπυριδαμόλης) (Εικόνα 4) (Πίνακας 10) [7,9,88].

Πίνακας 9: Συστάσεις περί αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και σακχαρώδη διαβήτη. Adapted from [88]

Indication	Subgroup	Working Group recommendations
<i>Secondary prevention of cardiovascular disease</i>		
Ischaemic stroke	All	• Aspirin (50–325 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily) is recommended • DAPT (aspirin plus clopidogrel) can be considered only in selected patients during the first month after a non disabling stroke, especially in patients at low bleeding risk • Aspirin plus ERDP, although effective, is not indicated owing to high incidence of ERDP-related adverse effects

Συνολικά, οι ενδείξεις χρήσης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 10: ενδείξεις χρήσης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΥΠΟΟΜΑΔΑ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου		
10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος	< 5%	Δεν συνιστάται αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία
	5 – 10%	- Οποιαδήποτε απόφαση για την έναρξη ασπιρίνης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον ατομικό κίνδυνο αιμορραγίας - Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία
	> 10%	- Ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας θα πρέπει να ξεκινήσουν ασπιρίνη (75 – 100 mg ημερησίως) - Η θεραπεία με ασπιρίνη (75 – 100 mg ημερησίως) μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς ηλικίας 50 – 70 ετών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου
Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου		
Στεφανιαία νόσος	Σταθερή	- Δια βίου ασπιρίνη (75 – 100 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) συνιστάται ως θεραπεία πρώτης – γραμμής, εφόπαξ αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία - DAPT (ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) ενδείκνυται μετά από εμφύτευση στεντ: η DAPT γενικά ενδείκνυται για 6 μήνες μετά την εμφύτευση στεντ, ανεξάρτητα από τον τύπου του στεντ. Μικρότερη διάρκεια λαμβάνεται υπόψη σε επιλεγμένους ασθενείς χαμηλού στεφανιαίου κινδύνου και υψηλού κινδύνου αιμορραγίας, ενώ μεγαλύτερη διάρκεια λαμβάνεται υπόψη σε επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας και υψηλό στεφανιαίο κίνδυνο - Η DAPT ενδείκνυται για ≥ 12 μήνες μετά την εμφύτευση βιοαπορροφήσιμου στεντ - Η DAPT θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό ιατρική διαχείριση - Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προσθήκη rivaroxaban (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) στη θεραπεία με ασπιρίνη
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	- Συνιστάται δια βίου ασπιρίνη (150 – 300 mg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 – 100 mg ημερησίως) - Η DAPT ενδείκνυται μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: συνιστάται η προσθήκη ενός αναστολέα P2Y12 (πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη ως πρώτη επιλογή) στην ασπιρίνη σε όλους τους ασθενείς για 1 έτος μετά το συμβάν - Υποδεικνύεται παράταση της DAPT μετά το 1 έτος (ασπιρίνη συν τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα) σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο		- Συνιστάται ασπιρίνη (50 – 325 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) - Η DAPT (ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) μπορεί να ληφθεί υπόψη μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς κατά τον πρώτο μήνα, ειδικά σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας - Δεν ενδείκνυται ασπιρίνη συν ERDP λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την ERDP δυσμενών επιδράσεων
Περιφερική αρτηριακή νόσος	Συμπτωματική	- Συνιστάται δια βίου ασπιρίνη (75 – 100 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) - Η DAPT δεν υποδεικνύεται - Μπορεί να ληφθεί υπόψη rivaroxaban 2,5 mg δύο φορές την ημέρα πρόσθετα στην ασπιρίνη - Η DAPT μετά από επαναγγείωση των κάτω άκρων μπορεί να θεωρηθεί ότι προλαμβάνει συμβάντα που σχετίζονται με τα άκρα
	Ασυμπτωματική με ABI < 0,90	Η μονοθεραπεία ασπιρίνη ή η κλοπιδογρέλη είναι μία λογική επιλογή
	Ασυμπτωματική με ABI ≥ 0,91	Δεν συνιστάται η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Συμπεράσματα – Σύνοψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης σε ένα προθρομβωτικό περιβάλλον αυξάνει τον κίνδυνο αθηροθρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε σύγκριση με τον πληθυσμό χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Οι αλλαγές στα αιμοπετάλια, την πήξη και τη φλεγμονή φαίνονται να είναι κεντρικές σε αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο. Η αντιθρομβωτική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση ή την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ασθενείς με ιστορικό συμπτωματικής αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, ενδείκνυται μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Η εντατικοποίηση της μακροχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ή της χαμηλής δόσης διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε άτομα με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα που έχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο, αλλά όχι υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Η χαμηλή δόση διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας μπορεί επίσης να είναι ευεργετική για άτομα με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο. Η ακριβής αξιολόγηση και εξισορρόπηση του κινδύνου ενός ασθενούς για ισχαιμικά και αιμορραγικά συμβάντα είναι το κλειδί για τη λήψη ορθολογικών συστάσεων αντιθρομβωτικής θεραπείας στο πλαίσιο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

Κοιτάζοντας στο μέλλον, απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες για τον ακριβέστερο προσδιορισμό του κινδύνου θρομβώσεων και αιμορραγίας ενός ατόμου με στόχο την ενίσχυση των θεραπευτικών συστάσεων για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, απαιτούνται πρόσθετα εργαλεία, όπως για παράδειγμα, μία πιο σύνθετη στατιστική μοντελοποίηση, νέες τεχνικές απεικόνισης ή / και καλύτερη εκτίμηση των κυκλοφορούντων βιοδεικτών ώστε να επιτραπεί η εφαρμογή πιο εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών και η καλύτερη εξισορρόπηση των οφελών και των κινδύνων της αντιθρομβωτικής αγωγής. Δεδομένου ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συχνά έχουν πολύπλοκες συννοσηρότητες, η επιλογή του καλύτερου σχήματος είναι δύσκολη, αλλά και ταυτόχρονα κρίσιμη για τη διασφάλιση της βέλτιστης έκβασης.

Αναφορές

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015;314:52-60.
- [2] Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, et al. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. Eur Heart J 2019;40:2907-2919.
- [3] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-2222
- [4] Parker WAE, Gorog DA, Geisler T, et al. Prevention of stroke in patients with chronic coronary syndromes or peripheral arterial disease. Eur Heart J Suppl. 2020;22 Supplement_M:M26-M34
- [5] Jackson SP. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. Nat Med. 2011;17(11):1423-1436
- [6] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.
- [7] Parker WAE, Storey RF, Ajjan RA. Platelets, Coagulation, and Antithrombotic Therapy in Diabetes. [Updated 2022 Mar 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- [8] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56
- [9] Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? Eur Heart J. 2021 Jun 14;42(23):2235-2259.

- [10] Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1760-1776
- [11] Storey RF. The long journey of individualizing antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:3546-3548
- [12] Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: a PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4495
- [13] Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):1-12
- [14] Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy: from bench to bedside. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct;8(5):594-609.
- [15] Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008;143(2):180-190.
- [16] Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;123:798-813.
- [17] Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:525-7
- [18] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-9
- [19] Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:528-30.
- [20] Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J Thromb Haemost* 2009;7:2123-30.
- [21] Hers I. Insulin-like growth factor-1 potentiates platelet activation via the IRS/PI3Kalpha pathway. *Blood* 2007;110:4243-52

- [22] Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem* 2004;279:3254-64
- [23] Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):34
- [24] Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012;120(22):4296-4303
- [25] Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1687-1693.
- [26] Kim HK, Kim JE, Park SH, et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):365-369
- [27] Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, et al. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood*. 2013;122(1):134-142
- [28] Ferreiro JL, Cequier ÁR, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Oct;7(4):274-88.
- [29] Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220-1230
- [30] Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. *Circulation* 2016;134:1579-1594
- [31] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

- [32] Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: From aspirin to the present day. *Drugs* 2012;72:2087-116.
- [33] Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180-7
- [34] Spectre G, Arnetz L, Östenson CG, et al. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and microor macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491-9
- [35] DiChiara J, Blinden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014-9
- [36] Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597-607.
- [37] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30-47.
- [38] Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65-74.
- [39] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
- [40] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary. the PCICURE study. *Lancet* 2001;358:527-33
- [41] Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y₁₂ receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2

diabetes and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2014;64:1005-14.

- [42] Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. Circulation 2007;115:708-16
- [43] Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. J Clin Pharmacol 2010;50:126-42
- [44] Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Results of the Optimizing antiPlatelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. Eur Heart J 2011;32:838-46
- [45] Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. J Am Coll Cardiol 2008;52:1968-77.
- [46] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
- [47] Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-36.
- [48] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309
- [49] Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: Evidence and potential clinical relevance. J Am Coll Cardiol 2014;63:2503-9.

- [50] Sweeny JM, Angiolillo DJ, Franchi F, et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Pharmacodynamic Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Ad Hoc Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
- [51] Angiolillo DJ, Franchi F, Waksman R, et al. Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin-Negative Patients With Low-Risk ACS Undergoing Ad Hoc PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:603-13
- [52] Laine M, Frère C, Toesca R, et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2014;111:273-8
- [53] Franchi F, Rollini F, Aggarwal N, et al. Pharmacodynamic Comparison of Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus)-4 Study. *Circulation* 2016;134:780-92
- [54] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- [55] James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16
- [56] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800
- [57] Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Platelet Inhibition With Ticagrelor 60 mg Versus 90 mg Twice Daily in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1145-54.
- [58] Thomas MR, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Consistent platelet inhibition with ticagrelor 60 mg twice-daily following myocardial infarction regardless of diabetes status. *Thromb Haemost* 2017;117:940-7.
- [59] Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-2771

- [60] Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627-3635
- [61] Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-1538
- [62] Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-52
- [63] Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:17-28.
- [64] Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Antiplatelet and anticoagulant therapy for atherothrombotic disease: the role of current and emerging agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:233-250
- [65] Goto S. Cilostazol: Potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 2005;6:3-11
- [66] Bundhun PK, Qin T, Chen MH. Comparing the effectiveness and safety between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus patients after coronary stents implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:118.
- [67] Angiolillo DJ, Capranzano P, Ferreiro JL, et al. Impact of adjunctive cilostazol therapy on platelet function profiles in patients with and without diabetes mellitus on aspirin and clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 2011;106:253-62
- [68] Moon JY, Franchi F, Rollini F, et al. Role for Thrombin Receptor Antagonism With Vorapaxar in Secondary Prevention of Atherothrombotic Events: From Bench to Bedside. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:23-37

- [69] Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222
- [70] Pignone M, Alberts M, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College. *Circulation* 2010;121:2694-2701
- [71] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:229-234
- [72] Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* 2009;26:142-148
- [73] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860
- [74] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-214
- [75] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840
- [76] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-2520
- [77] Critical Leg Ischaemia Prevention Study Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J. Intern. Med.* 2007;261:276-284

- [78] Santilli F, Pignatelli P, Violi F, Davì G. Aspirin for primary prevention in diabetes mellitus: from the calculation of cardiovascular risk and risk/benefit profile to personalised treatment. *Thromb. Haemost.* 2015;114:876-882
- [79] Gurbel P, Bliden KP, Chaudhary R, et al. Antiplatelet effect durability of a novel, 24-hour, extended-release prescription formulation of acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2016;118:1941-1947
- [80] Bethel MA, Harrison P, Sourij H, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2016;33:224-230
- [81] De Berardis G, Lucisano G, D' Etorre A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286-2294
- [82] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016;37:2315-2381
- [83] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(16):1529-1539
- [84] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539
- [85] De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention trial in diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21

- [86] Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:70
- [87] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-1320
- [88] Patti G, Cavallari I, Andreotti F, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(2):113-130.
- [89] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323
- [90] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177
- [91] ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2(8607):349-360
- [92] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942
- [93] Angiolillo DJ, Bhatt DL, Lanza F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of a novel, pharmaceutical lipid-aspirin complex: results of a randomized, crossover, bioequivalence study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48: 554-562
- [94] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment

elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367

- [95] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med*. 2001;345:494-502
- [96] Franchi F, James SK, Ghukasyan LT, et al. Impact of diabetes mellitus and chronic kidney disease on cardiovascular outcomes and platelet P2Y₁₂ receptor antagonist effects in patients with acute coronary syndromes: insights from the PLATO trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011139
- [97] Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-15
- [98] Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2238-2247.
- [99] Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015-2022.
- [100] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-2042
- [101] Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2403-2413
- [102] Malik AH, Yandrapalli S, Shetty SS, et al. Meta-analysis of dual antiplatelet therapy versus monotherapy with P2Y₁₂ inhibitors in patients after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2020;127: 25-29.
- [103] Capodanno D, Morice MC, Angiolillo DJ, et al. Trial design principles for patients at high bleeding risk undergoing PCI: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1468-1483.
- [104] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

- [105] Zwart B, Yazdani M, Ow KW, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists to prevent stent thrombosis in morphinetreated patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2020;31: 174-178
- [106] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
- [107] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315
- [108] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86
- [109] Parker WAE, Sagar R, Kurdee Z, et al. A randomized controlled trial to assess the antithrombotic effects of aspirin in type 1 diabetes: role of dosing and glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):238
- [110] Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384(21):1981-1990.
- [111] Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New Eng J Med*. 2006;354(16):1706-1717
- [112] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-1988
- [113] Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am. J. Cardiol*. 2009;103:1359-1363

- [114] Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016;37(4):378-385
- [115] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients: from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732-2740
- [116] Magnani G, Ardissino D, Im K, et al. Predictors, type, and impact of bleeding on the net clinical benefit of long-term ticagrelor in stable patients with prior myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e017008
- [117] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330.
- [118] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
- [119] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-1340
- [120] Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30: 2318-2326.
- [121] Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-1437
- [122] Feldman DN, Moussa ID. Efficacy of aspirin for secondary prevention in patients with peripheral artery disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2009;7:1203-1207
- [123] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-848.
- [124] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration

with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.

- [125] Huynh K. Antiplatelet therapy: ticagrelor reduces cardiac events in patients with PAD or diabetes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13:310-311
- [126] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2719-2728
- [127] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med.* 2017;376:32-40.
- [128] Parker WAE, Schulte C, Barwari T, et al. Aspirin, clopidogrel and prasugrel monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomised controlled trial of the effects on thrombotic markers and microRNA levels. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):3.
- [129] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2009;30(2):192-201
- [130] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo - controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10117):219-229.
- [131] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135692
- [132] Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in

bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-833.

- [133] Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-457.
- [134] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New Eng J Med*. 2020;382(21):1994-2004.
- [135] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e779
- [136] European Stroke Organisation. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2011;32:2851-2906
- [137] Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (a randomized comparison of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in diabetic patients). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:1181-1187
- [138] Capodanno D, Alberts M, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016;13:609-622
- [139] Bhalla A, Patel M, Birns J. An update on hyper-acute management of ischaemic stroke. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):215-221
- [140] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic Stroke: 2019 update to the

2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.

- [141] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43
- [142] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New Eng J Med*. 2013;369(1):11-19
- [143] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-225.
- [144] Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996;143:1-13
- [145] ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673
- [146] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1238-1251
- [147] Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA versus ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int. J. Stroke* 2011;6:3-9
- [148] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337
- [149] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or tia. *New Eng J Med*. 2020;383(3):207-217

- [150] Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013-2022
- [151] Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;32:1
- [152] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-375
- [153] Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1665-1673
- [154] Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825

