



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.
Νεότερα δεδομένα"**

υπό

ΕΛΕΝΗ ΤΖΙΜΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ

ΛΑΡΙΣΑ 2024

Επιβλέπων καθηγητής: Γ. Γιαμούζης, Αναπληρωτής καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής επιτροπή:

1. Γ. Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Κ. Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων
3. Α. Ξανθόπουλος, Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ

Αναπληρωματικό μέλος:

Χ. Πάντσιος, Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ

**“Antithrombotic treatment in acute coronary syndromes. Latest
data”**

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια απόκτησης μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών από το τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Κατά το πέρας αυτής θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γρηγόριο Γιαμούζη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, για την βοήθειά του και ιδιαιτέρως τον κ. Κωνσταντίνο Παππά, Διευθυντή ΕΣΥ, Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝ Ιωαννίνων για τις πολύτιμες συμβουλές/επισημάνσεις του καθώς και τον χρόνο που αφιέρωσε για την ολοκλήρωσή της. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και συναδέλφους που με στήριξαν καθ' όλη την διάρκεια αυτού του ταξιδιού.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που είχαν σαν αντικείμενο την θρόμβωση και την αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, στις οποίες στηρίχθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC. Στο γενικό μέρος ορίζονται τα οξέα συμβάματα βάσει των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, απεικονιστικών ελέγχων και κλινικών συμπτωμάτων. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα θεωρούνται η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως στις αναπτυγμένες χώρες. Τον ακρογωνιαίο λίθο επιβίωσης αποτελεί η άμεση και ασφαλής αντιμετώπισή τους με αντιθρομβωτική αγωγή.

Στο ειδικό μέρος γίνεται προσπάθεια συλλογής και σύνθεσης των ως τώρα ερευνών για την αντιθρομβωτική αγωγή, επισημαίνεται η αξία της και ο ουσιώδης ρόλος της στην αντιμετώπιση αλλά και στην επιβίωση των ασθενών με ΟΣΣ. Επιπροσθέτως αναδεικνύεται η δυναμική των συνδυασμών των νέων φαρμάκων για το ACS.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στηρίχθηκε στην τεχνική PRISMA με αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Pub Med, ενώ η ένταξη και ο αποκλεισμός των μελετών έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια PICO.

Εξετάστηκαν τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη, αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂, τικαγλερόρη, αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa) και αντιπηκτικά φάρμακα (VKA, UFH, HXMB, NOACs), η φαρμακοκινητική τους και με βάση των αποτελεσμάτων των δοκιμών, ο καλύτερος συνδυασμός τους για την αντιμετώπιση των ACS. Ερευνήθηκε η μεγαλύτερη παρενέργεια αυτών των φαρμάκων που είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος καθώς και οι εναλλακτικοί συνδυασμοί φαρμάκων ώστε να επιτευχθεί μεν η μέγιστη θεραπευτική δράση με τον κατά το δυνατόν ταυτόχρονο περιορισμό των αιμορραγιών.

Τα αποτελέσματα των ερευνών αναδεικνύονται μέσα από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC. Παρόλα αυτά η περαιτέρω έρευνα για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων αλλά και φαρμακευτικών συνδυασμών που θα παρουσιάζουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα τόσο στην αντιμετώπιση της θρόμβωσης όσο και την αποφυγή της αιμορραγίας είναι αναγκαία.

Λέξεις Κλειδιά: Θρόμβωση, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλική αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, αντιθρομβωτικά φάρμακα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιαγγειακή νόσος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αιμορραγικός κίνδυνος, ESC Guide Lines

Abstract

In this paper a bibliographic review of studies that focused on thrombosis and antithrombotic treatment in acute coronary syndromes, on which the ESC guidelines were based, is performed. In the general part, acute events are defined based on laboratory results, imaging tests and clinical symptoms. Cardiovascular events are considered the first cause of death worldwide in developed countries, the cornerstone of survival is their immediate and safe treatment with antithrombotic drugs.

In the special part, an attempt is made to collect and synthesize the research so far on antithrombotic drugs, highlighting its value and its essential role in the treatment and survival of patients with ACS. In addition, the dynamics of combinations of new drugs for ACS are highlighted.

The methodology followed was based on the PRISMA technique with searches in the Google Scholar and Pub Med databases and according to the PICO criteria the inclusion and exclusion of studies was done.

Antiplatelet (aspirin, P2Y₁₂ receptor inhibitors, ticagrelor, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) and anticoagulant drugs (VKA, UFH, XMB, NOACs), their pharmacokinetics and based on trial results, their best combination for the treatment of ACS. The biggest side effect of these drugs, which is the risk of bleeding, was investigated, as well as alternative combinations of drugs in order to achieve the maximum therapeutic effect while simultaneously limiting bleeding as much as possible.

The results of the research are highlighted through the current ESC guidelines. However, further research into the development of new drugs and drug combinations that will present the best possible results both in the treatment of thrombosis and in the prevention of bleeding is necessary.

Key Words: Thrombosis, antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, antithrombotic drugs, acute coronary syndrome, cardiovascular disease, myocardial infarction, bleeding risk, ESC Guide Lines

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Λέξεις Κλειδιά.....	4
Abstract	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndrome, ACS).....	10
1.2 Επιδημιολογία ACS.....	13
2.ΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	14
2.1 Αντιθρομβωτική αγωγή.....	14
2.1.2 Κατηγοριοποίηση αιμορραγικού κινδύνου	14
2.1.3 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	18
3.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
3.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	21
3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	21
3.2.1 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών	21
3.3 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα	23
3.3.1 Ασπιρίνη.....	23
3.3.2 Κλοπιδογρέλη (Clopidogrel).....	24
3.3.3 Πρασουγρέλη (Prasugrel).....	25
3.3.4 Τικαγρελόρη (Ticagrelor).....	27
3.3.5 Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης των αναστολέων P2Y ₁₂	29
3.4 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούμενα ενδοφλέβια	31
3.4.1 Κανγρελόρη (Cangrelor)	31
3.4.2 Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa.....	32
4. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	34
4.1 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ACS	34
4.2 Ενοξαπαρίνη (Enoxaparin).....	34
4.3 Φονταπαρινούξη (Fondaparinux).....	36
4.4 Μπιβαλιρουδίνη (Bivalirudin).....	37
4.5 Non-Vitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs).....	38
5. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC ¹	40
5.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την οξεία φάση.....	42
5.1.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγούμενη από το στόμα.....	42

5.1.2 Χρόνος χορήγησης της δόσης φόρτισης της στοματικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	42
5.1.3 Ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	43
5.2 Συντηρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έπειτα από επαναγγείωση.....	44
5.3 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μακράς περιόδου (>12 μηνών).....	47
5.4.1 Ασθενείς με ACS που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή	51
5.4.2 Ασθενείς που χρειάζονται ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) ή θα υποβληθούν σε επέμβαση CABG (coronary artery bypass graft).....	55
5.4.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς χωρίς επαναιμάτωση	55
6. Εισαγωγικά στοιχεία	56
6.1 Διαχείριση αντιθρομβωτικής θεραπείας έπειτα από αιμορραγία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο	56
6.2 Μελέτες	57
6.2.1 Halvorsen et al. ¹³⁰	57
6.2.2 RESTART ¹³⁵	64
7. Ασθενείς με ACS και συνοδές παθήσεις ή εγκυμοσύνη	66
7.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	66
7.2 Διαβήτης.....	67
7.2.1 Ασθενείς με ACS χωρίς ένδειξη για μακράς διάρκειας λήψη OAC	67
7.2.2 Ασθενείς με ACS και ένδειξη για μακράς διάρκειας λήψη OAC	68
7.2.3 Αποτροπή αιμορραγίας γαστρεντερικού	69
7.4 Εγκυμοσύνη.....	71
8. Σύνοψη νέων και αναθεωρημένων συστάσεων της ESC	71
9. Νεότερα υποσχόμενα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα	74
9.1 Σελατογρέλη (Selatogrel)	74
9.2 Ζαλουνφιμπάνη (Zalunfiban).....	78
10. Νεότερα υποσχόμενα αντιπηκτικά φάρμακα	82
10.1 Αναστολείς παράγοντα Χia	82
11.Συζήτηση	83
Κατακλείδα.....	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	109

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ

ACS	Acute coronary syndrome
AMI	Acute myocardial infarction
UA	Unstable angina
MI	Myocardial infarction
ECG	Electrocardiogram
Tn	Troponin
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
CS	Cardiogenic shock
CVD	Cardiovascular disease
ESC	European Society of Cardiology
IQR	Interquartile ratio
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
GP	Glykoprotein
LoE	Level of evidence
ADP	Adenosine diphosphate
DAPT	Dual antiplatelet therapy
TIA	Transient ischemic attack
PRU	Platelet reactivity unit
HPR	High platelet reactivity
MACE	Major adverse cardiovascular events
UFH	Unfractionated heparin
NOACs	Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants
HBR	High bleeding risk
ARC-HBR	Academic Research Consortium on high bleeding risk
INR	International normalized ratio
RCT	Randomized clinical trial
CABG	Coronary artery bypass graft

VTE	Venous thromboembolism
DES	Drug eluting stent
BVS	Bioresorbable vascular scaffolds
GI	Gastrointestinal
PPI	Proton pump inhibitor
IQR	Interquartile ratio
CKD	Chronic kidney disease
GFR	Glomerular filtration rate
CCS	Chronic coronary syndrome
SAPT	Single antiplatelet therapy
PRU	Platelet reaction unit
ΟΣΣ	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
HMXB	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
VKA	Ανταγωνιστής βιταμίνης Κ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

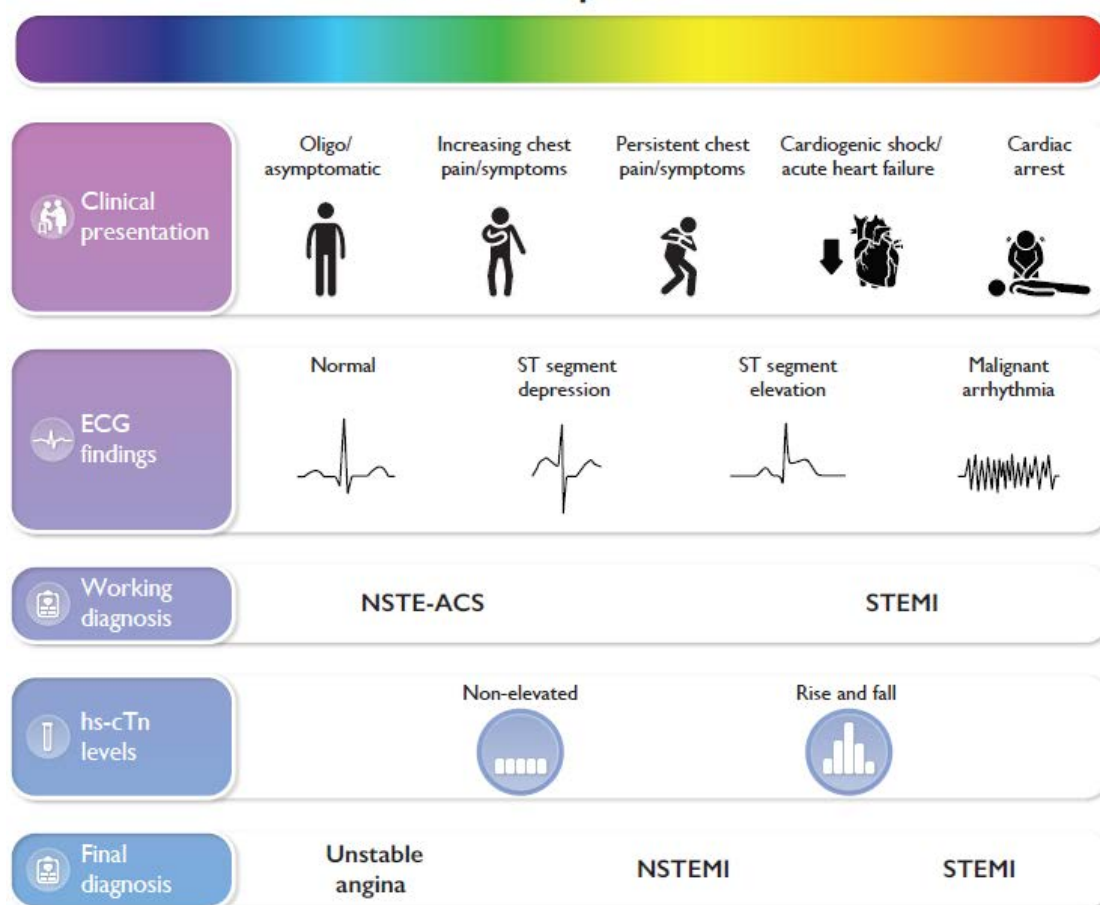
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndrome, ACS)

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) περιλαμβάνει ένα φάσμα καταστάσεων με ασθενείς που παρουσιάζουν πρόσφατες αλλαγές στα κλινικά συμπτώματα, με ή χωρίς αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (electrocardiogram, ECG) και με ή χωρίς οξείες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις τροπονίνης (Tn) (Σχήμα 1).¹ Οι ασθενείς με υποψία ACS ενδέχεται τελικά να διαγνωσθούν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (acute myocardial infarction, AMI) ή ασταθούς στηθάγχης (unstable angina, UA). Η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (myocardial infarction, MI) συνδέεται με την απελευθέρωση Tn και γίνεται βάσει του τέταρτου διεθνούς ορισμού του MI.² Η UA ορίζεται ως μυοκαρδιακή ισχαιμία στην ανάπαυση ή κατά την ελάχιστη προσπάθεια απουσία οξείας καρδιομυοκυτταρικής βλάβης/νέκρωσης. Χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα παρατεταμένης διάρκειας (> 20 λεπτών) στηθάγχης στην ανάπαυση, νέας έντονης στηθάγχης, στηθάγχης που αυξάνεται στη συχνότητα, στηθάγχης μακρύτερης διάρκειας ή χαμηλότερου κατωφλίου ή στηθάγχης που συμβαίνει έπειτα από πρόσφατο επεισόδιο MI. Το ACS συνδέεται με ευρεία γκάμα κλινικών εκδηλώσεων, ήτοι από ασθενείς που είναι χωρίς συμπτώματα μέχρι ασθενείς με διαρκή δυσφορία στο στήθος και ασθενείς με έμφραγμα, ηλεκτρική/αιμοδυναμική αστάθεια, ή καρδιογενές σοκ (cardiogenic shock, CS) (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Το φάσμα της κλινικής παρουσίας, των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων καθώς και των επιπέδων τροπονίνης των ασθενών με ACS.

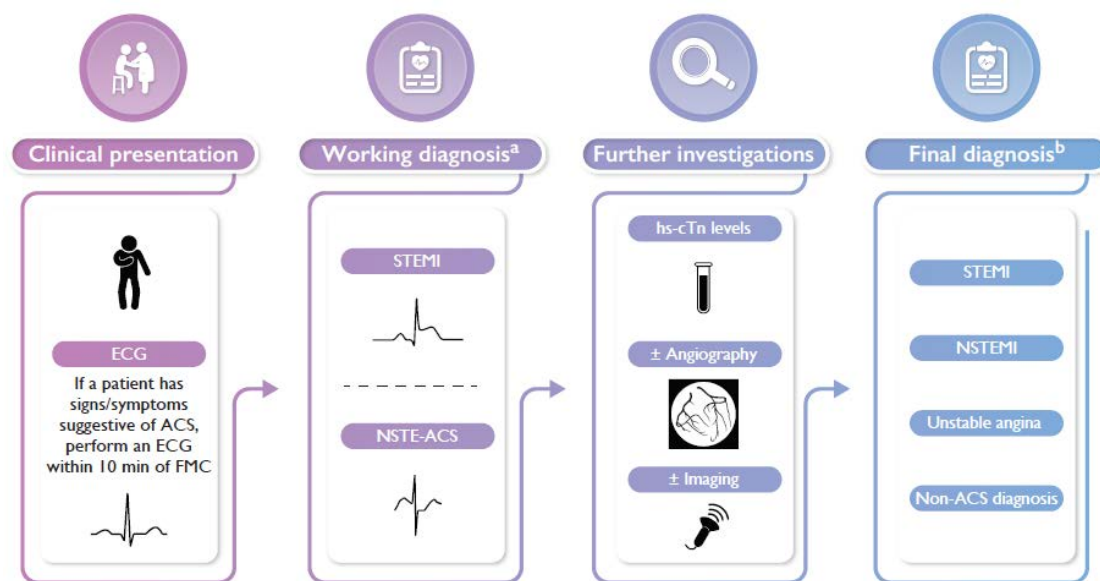
The ACS spectrum



ACS, acute coronary syndrome; ECG, electrocardiogram; hs-cTn, high-sensitivity cardiac troponin; NSTE-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI, ST-elevation myocardial infarction.

Οι ύποπτοι ασθενείς με ACS διαχειρίζονται αρχικά μέσω κατηγοριοποίησης βάσει του ECG. Δύναται η περαιτέρω κατηγοριοποίησή τους βάσει αύξησης ή όχι της Tn (Σχήματα 2 και 3). Τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, ήτοι αλλαγές στο ECG και αύξηση της Tn, είναι σημαντικά στην αρχική ταξινόμηση και διάγνωση των ασθενών με ACS, βοηθώντας στην κατάταξη του κινδύνου και καθοδηγώντας την στρατηγική διαχείρισης. Ωστόσο, μετά τη φάση της οξείας διαχείρισης και σταθεροποίησης, οι περισσότερες πτυχές της επόμενης φάσης είναι κοινές για όλους τους ασθενείς με ACS (ανεξάρτητα από το αρχικό ECG ή την παρουσία/απουσία αύξησης της Tn) και μπορούν επομένως να ληφθούν υπόψη ως μέρος μιας κοινής αντιμετώπισης.

Σχήμα 2: Κατηγοριοποίηση ασθενών που παρουσιάζονται με ύποπτο ACS: από την προσωρινή έως την τελική διάγνωση.



ACS, acute coronary syndrome; ECG, electrocardiogram; FMC, first medical contact; hs-cTn, high-sensitivity cardiac troponin; MI, myocardial infarction; NSTEMI-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction: STEMI, ST-elevation myocardial infarction. **a.** Η προσωρινή διάγνωση του ACS δύναται να καταταχθεί ως STEMI ή NSTEMI-ACS με βάση τις διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες και τα ευρήματα του ECG επιτρέποντας την αρχική κατάταξη και αξιολόγηση. **b.** Η τελική διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα, στο ECG και στην τροπονίνη για τη διάγνωση του MI καθώς και στα αποτελέσματα άλλων εξετάσεων, ήτοι απεικονιστικών και/ή αγγειογραφίας, ώστε να διευκολυνθεί η κατανόηση του μηχανισμού και η υποκατηγοριοποίηση του τύπου MI. Οι ασθενείς που αρχικά διαγιγνώσκονται με STEMI ή NSTEMI-ACS μπορεί να λάβουν τελικά μια μη-ACS διάγνωση.

Παρόλο που συνδέονται στενά, το ACS δεν είναι το ίδιο με το MI.¹ Το AMI ορίζεται ως η νέκρωση καρδιομυοκυττάρων στο κλινικό περιβάλλον της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Αυτό περιλαμβάνει MI λόγω αθηροθρόμβωσης (Τύπος 1 MI) καθώς επίσης και άλλες πιθανές αιτίες μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέκρωσης μυοκυττάρων (Τύποι 2–5 MI). Η μυοκαρδιακή βλάβη αποτελεί μια άλλη διακριτή οντότητα, που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την απελευθέρωση τροπονίνης λόγω μηχανισμών διαφορετικών από την ισχαιμία του μυοκαρδίου και που δεν πληροί τα κριτήρια για MI.¹ Η μυοκαρδιακή βλάβη μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, ανάλογα με το εάν υπάρχουν ενδείξεις δυναμικής αλλαγής στις αυξημένες τροπονίνες στις σειριακές εξετάσεις. Κάποιες αιτίες μυοκαρδιακής βλάβης περιλαμβάνουν

μυοκαρδίτιδα, σήψη, καρδιομυοπάθεια takotsubo, νόσο της καρδιακής βαλβίδας, καρδιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια.

1.2 Επιδημιολογία ACS

Η καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease, CVD) αποτελεί την συνηθέστερη αιτία θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως, με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών να συναντάται στις χώρες χαμηλού και μεσαίου κατά κεφαλήν εισοδήματος.^{3,4} Το ACS είναι συχνά η πρώτη κλινική εκδήλωση της CVD. Το 2019 εκτιμάται ότι υπήρξαν περίπου 5.8 εκατομμύρια νέα περιστατικά ισχαιμικής καρδιακής νόσου στα 57 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology, ESC).⁴ Η (προσαρμοσμένη στην ηλικία) εκτίμηση του αριθμητικού μέσου της συχνότητας εμφάνισης των περιστατικών ισχαιμικής καρδιακής νόσου ήταν 293.3 ανά 100,000 άτομα (interquartile ratio, IQR: 195.8–529.5). Η CVD παραμένει η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου στα κράτη μέλη της ESC, απαριθμώντας λίγο λιγότερο από 2.2 εκατομμύρια θανάτους σε γυναίκες και λίγο πάνω από 1.9 εκατομμύρια θανάτους σε άνδρες το πιο πρόσφατο έτος σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου από CVD, αντιστοιχώντας στο 38% των συνολικών θανάτων από CVD σε γυναίκες και στο 44% σε άνδρες.⁴

2.ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η θρόμβωση είναι νόσος που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και προκύπτει από τη διαταραχή της τριάδας του Virchow, η οποία περιλαμβάνει τους εξής παράγοντες: α) βλάβη στα τοιχώματα του ενδοθηλίου, β) υπερπηκτική κατάσταση και γ) φλεβική ή αρτηριακή στάση του αίματος. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου, κυρίως λόγω εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹²

2.1 Αντιθρομβωτική αγωγή

Η θεραπεία κατά της θρόμβωσης περιλαμβάνει τρεις κύριες κατηγορίες φαρμάκων, ήτοι τα αντιαιμοπεταλιακά, τα αντιπηκτικά και τα θρομβολυτικά, εκ των οποίων καθεμία έχει διαφορετικό στόχο. Ειδικότερα, 1) τα αντιαιμοπεταλιακά στοχεύουν στην αναστολή των αιμοπεταλίων, 2) τα αντιπηκτικά επιδρούν στη θρομβίνη και την αναστέλλουν και 3) τα θρομβολυτικά όπου λύνουν τον θρόμβο.¹³

Η αντιθρομβωτική θεραπεία είναι ένα σημαντικό στοιχείο της διαχείρισης όλων των ασθενών που παρουσιάζουν ACS. Η συγκεκριμένη επιλογή και συνδυασμός θεραπείας, ο χρόνος έναρξης καθώς και η διάρκεια της εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες του ασθενούς και της διαδικασίας. Οι αποφάσεις για τη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται σταθμίζοντας τα οφέλη της αντιθρομβωτικής αγωγής έναντι του κινδύνου αιμορραγιών.^{6,7}

2.1.2 Κατηγοριοποίηση αιμορραγικού κινδύνου

Στις μελέτες που παρατίθενται στην παρούσα εργασία τα αιμορραγικά συμβάντα ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τη βαρύτητά τους. Ειδικότερα, σε κάποιες εξ αυτών τα συμβάντα κατηγοριοποιήθηκαν σε πέντε τύπους (Πίνακας 1) βάσει του Bleeding Academic Research Consortium (BARC) σκορ,⁵ ενώ σε κάποιες

άλλες σε μείζονα και ελάσσονα βάσει των κριτηρίων TIMI (Πίνακας 2) και PLATO (Πίνακας 3).⁵

Πίνακας 1: Τύποι αιμορραγικού συμβάντος βάσει BARC.

Type 0: no bleeding Type 1: bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a healthcare professional; may include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a healthcare professional. Type 2: any overt, actionable sign of hemorrhage (eg, more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care, or (3) prompting evaluation. Type 3 Type 3a Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to 5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed). Any transfusion with overt bleeding. Type 3b Overt bleeding plus hemoglobin drop 5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed). Cardiac tamponade. Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid). Bleeding requiring intravenous vasoactive agents. Type 3c Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal). Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture. Intraocular bleed compromising vision. Type 4: CABG-related bleeding

Perioperative intracranial bleeding within 48 h.

Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding.

Transfusion of 5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period†.

Chest tube output 2L within a 24-h period.

Type 5: fatal bleeding

Type 5a

Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious.

Type 5b

Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation.

CABG, coronary artery bypass graft.

*Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood 1 g/dL hemoglobin).

†Cell saver products are not counted.

Πίνακας 2:Μείζονα και ελάσσονα αιμορραγία βάσει TIMI.

Non-CABG related bleeding

Major

Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages 10 mm evident only on gradient-echo MRI).

Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of 5 g/dL.

Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 d).

Minor

Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to 5 g/dL.

Requiring medical attention.

Any overt sign of hemorrhage that meets one of the following criteria and does not meet criteria for a major or minor bleeding event, as defined above.

Requiring intervention (medical practitioner-guided medical or surgical treatment to stop or treat bleeding, including temporarily or permanently discontinuing or changing the dose of a medication or study drug).

Leading to or prolonging hospitalization.

Prompting evaluation (leading to an unscheduled visit to a healthcare professional and diagnostic testing, either laboratory or imaging).

Minimal

Any overt bleeding event that does not meet the criteria above.

Bleeding in the setting of CABG

Fatal bleeding (bleeding that directly results in death).
Perioperative intracranial bleeding.
Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding.
Transfusion of 5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period; cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products.
Chest tube output 2 L within a 24-h period.

Πίνακας 3:Μείζονα και ελάσσονα αιμορραγία βάσει PLATO**Major life-threatening**

Fatal.
Intracranial.
Intrapericardial with cardiac tamponade.
Resulting in hypovolemic shock or severe hypotension that requires pressors or surgery.
Clinically overt or apparent bleeding associated with decrease in hemoglobin >5 g/dL.
Requiring transfusion of ≥ 4 U whole blood or PRBCs.

Other major

Significantly disabling (eg, intraocular with permanent vision loss).
Associated drop in hemoglobin of 3 to 5 g/dL.
Requiring transfusion of 2 to 3 U whole blood or PRBCs.

Any major

Any of the above criteria.

Minor

Requiring medical intervention to stop or treat bleeding (eg, epistaxis requiring visit to medical facility for packing).

Minimal

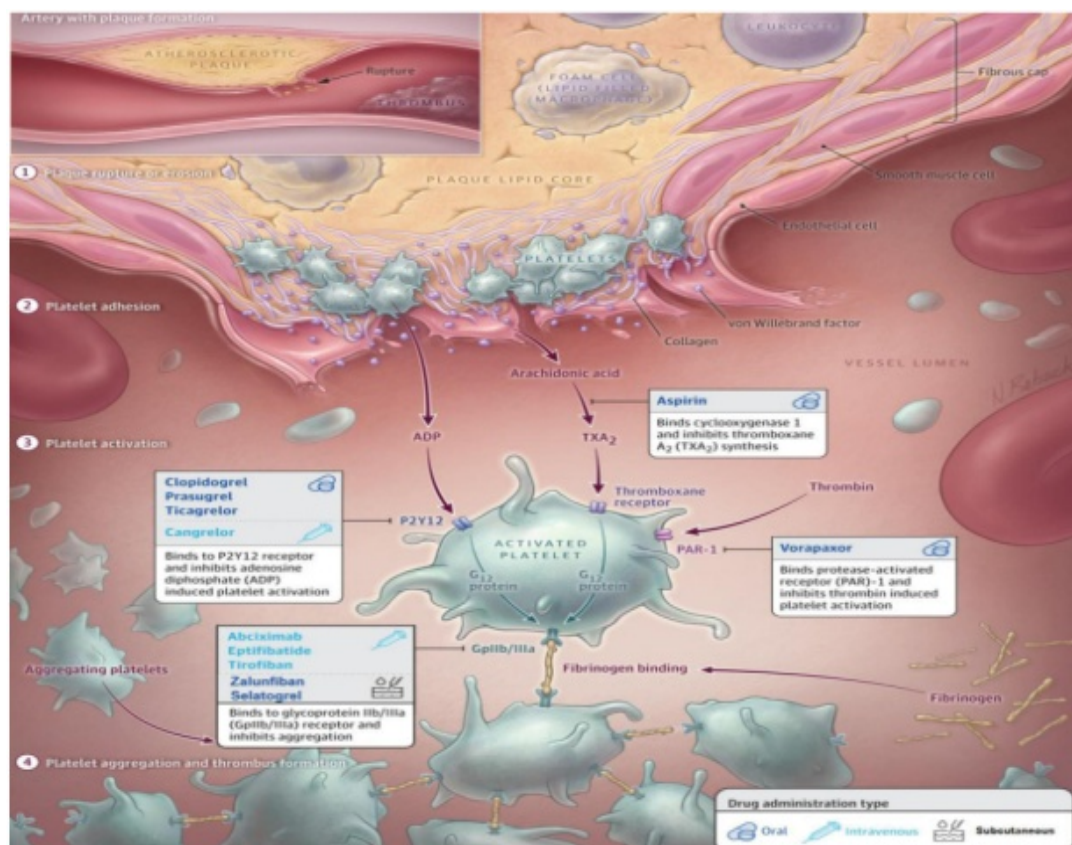
All others (eg, bruising, bleeding gums, oozing from injection sites) not requiring intervention or treatment.

2.1.3 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Αφενός τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στην φυσιολογική αιμόσταση, αφετέρου προκαλούν τα σχηματισμό θρόμβων. Η συσσώρευσή τους μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακά ή εγκεφαλικά επεισόδια.¹⁴

Τα αντιαιμοπεταλιακά που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος, καθώς και τα νεότερα υποσχόμενα, απεικονίζονται στο παρακάτω σχήμα, ενώ τα κύρια χαρακτηριστικά τους παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Σχήμα 3: Επισκόπηση των εγκεκριμένων και νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με τους διαφορετικούς τρόπους χορήγησής τους στα πλαίσια του ACS.

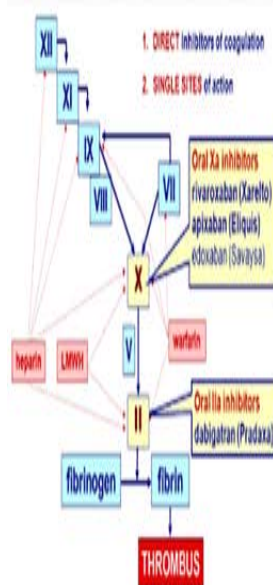
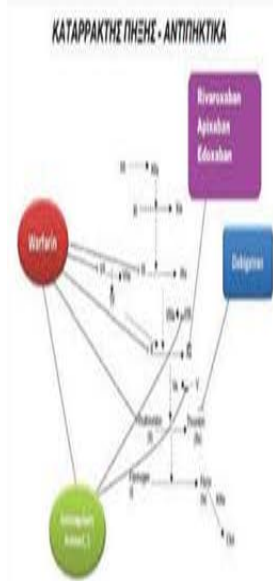


Πίνακας 4: Κύρια χαρακτηριστικά των εγκεκριμένων και των νεοτέρων υποσχόμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα	Τρόπος χορήγησης	Μηχανισμός δράσης	Χρόνος έναρξης δράσης	Χρόνος επίτευξης μέγιστης δράσης	Χρονική διάρκεια δράσης	Συστάσεις χρήσης πριν και μετά από PCI ¹	Δοκιμές προ-νοσοκομειακής χρήσης
ΑΣΠΙΡΙΝΗ	Per Os ή IV	αναστολή της κυκλοοξυγενάσης	30-60 min	1-2 h	10 d	Class‡ I, LoE‡ B	-
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ P2Y ₁₂							
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	Per Os	δέσμευση τμημάτων P2Y ₁₂ του υποδοχέα ADP	2 h	6 h	5 d	Class I, LoE A	Zeymer et al. ⁸
ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ			30 min	2 h	3 d		Montalescot et al. ⁹
ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ			< 30 min	4 h	5-9 d		Vlachojannis et al. ¹⁰
ΚΑΝΓΡΕΛΟΡΗ	I.V		2 min	30 min	1 h	Class IIb, LoE B	-
ΣΕΛΑΤΟΓΡΕΛΗ	SC		15 min	30-60 min	4-12 h	-	NCT04957719†
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ GP IIb/IIIa							
ΑΜΠΙΣΙΞΙΜΑΜΠΗ	I.V	δέσμευση των υποδοχέων GP IIb/IIIa	< 10 min	30 min	3-5 h ^a	Class IIa, LoE C*	Ohlmann et al. ¹¹
ΤΙΡΟΦΙΜΠΑΝΗ					4-8 h	Class IIa, LoE C*	Van't Hoff et al. ¹²
ΖΑΛΟΥΝΦΙΜΠΑΝΗ	SC		< 15 min	30-60 min	2-4 h ^b	-	NCT04825743†

GP, glycoprotein; LoE, level of evidence. ^aPlatelet-bound antibody detected in the circulation up to 15 days after administration; ^bDose-dependent; ‡Definitions of Class and LoE are give atAppendixI; * Bailout use; † Ongoing

Major characteristics of traditional and newer antithrombotic agents



Αντιπηκτικά φάρμακα	Τρόποι χορήγησης	Μηχανισμός δράσης	Χρόνος έναρξης δράσης	Χρόνος επίτευξης μέγιστης δράσης	Χρονική διάρκεια δράσης	Συστάσεις χρήσης πριν και μετά από PCI	Δοκιμές προ-νοσοκομειακής χρήσης
ENOXAPARIN	IV/SC	ATIII-mediated selective inhibition of FXa	<2min	3-5h	12h	Class IIa, LOE A	Lebeque et al.
FONTAPARINUX	IV/SC	inhibition of FXa	<2min	2h	72h	Class III, LOE B	-
BIVALIRUDIN	IV	inhibition of thrombin	<2min	<2min	1h	Class IIa, LOE A	Jacqueminet et al.
NOAC	ORAL	inhibition of FXa	<30min	2-4h	2-4h	Class IIb, LOE B	-

3.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ

Η συγκεκριμένη εργασία με συστηματική ανασκόπηση έχει ως σκοπό να συλλέξει και να συνθέσει αποτελέσματα των μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία έτη και σχετίζονται με την χρήση της αντιθρομβωτικής αγωγής στα ΟΣΣ. Στοχεύει στο να αναδείξει την αξία της αντιθρομβωτικής αγωγής, αν έχει τροποποιηθεί κάτι στα τελευταία χρόνια και αν υπάρχουν χρυσοί κανόνες που ακολουθούνται. Γίνεται προσπάθεια τέλος να αναδειχτεί η δυναμική των συνδυασμών των νέων φαρμάκων στα ΟΣΣ.

3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα ανασκόπηση βασίστηκε στην τεχνική PRISMA κατόπιν αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Pub Med, μεταξύ 20 Φεβρουαρίου έως και 14 Ιουνίου 2024. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως thrombosis anticoagulants, antiplatelets, aspirin, clopidogrel, cangrelor, ticagrelor, prasugrel, IIb/IIIa, tirofiban, acute coronary syndrome. Επίσης έγινε ανασκόπηση σε σχετικών μελετών και ιστοσελίδων (www.clinicaltrialresults.org, www.escardio.org).

3.2.1 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών

Η συμπερίληψη ερευνών στην παρούσα ανασκόπηση έγινε με τα κριτήρια PICO όπου :

- Εξετάζουν την αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγείται

στα ΟΣΣ

- Αφορούσαν ασθενείς με ΟΣΣ.
- Δημοσιεύτηκαν στην Αγγλική και Ελληνική γλώσσα.
- Βασίστηκαν τα Guidelines του 2023.

- Πρόκειται για μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Τα αποτελέσματά τους αφορούν σε αιμορραγικά και ισχαιμικά επεισόδια.

Απορρίφθηκαν οι μελέτες που:

- Είναι case reports,
- Έχουν μικρό δείγμα,
- Πρόκειται για μετα-αναλύσεις.
- Τα αποτελέσματά τους δεν αφορούν σε αιμορραγικά και ισχαιμικά επεισόδια.
- Είναι διπλότυπες.
- Αναφέρονται σε σταθερή στεφανιαία νόσο.

3.3 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα

3.3.1 Ασπιρίνη

Η κλινική χρήση της ασπιρίνης εξετάστηκε στην ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, 1988), την πρώτη τυχαιοποιημένη δοκιμή που απέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σε ασθενείς ύποπτους για AMI.¹³ Ειδικότερα, 17,187 ασθενείς, οι οποίοι εισήχθησαν σε 417 νοσοκομεία εντός 24 ωρών (αριθμητικός μέσος ίσος με 5 ώρες) μετά από την έναρξη του ύποπτου AMI, τυχαιοποιήθηκαν, μέσω ελέγχου με ψευδοφάρμακο, μεταξύ αυτών που έλαβαν: (i) με ενδοφλέβια έγχυση σε 1 ώρα ποσότητα 1.5 MU στρεπτοκινάσης, (ii) για ένα μήνα 160 mg/ημέρα ασπιρίνη, (iii) και τις δύο ουσίες, και (iv) τίποτα από τα παραπάνω. Η θεραπεία με ασπιρίνη μείωσε σημαντικά τη συνολική αγγειακή θνησιμότητα κατά 23% σε σύγκριση με το χορηγούμενο ψευδοφάρμακο, συνδέθηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού επανεμφάνισης AMI και εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ δε συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των περιστατικών με εγκεφαλική αιμορραγία ή με αιμορραγίες που απαιτούν μετάγγιση. Έτσι, η ασπιρίνη έγινε ο πυλώνας της φαρμακολογικής αγωγής του ACS χορηγώντας ενδοφλεβίως μια δόση φόρτισης ακολουθούμενη από συντηρητική θεραπεία από το στόμα, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη.

Δεδομένης της υψηλής κλινικής σημασίας της ασπιρίνης στη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου, δόθηκε πολλή προσοχή στο θέμα της *αντίστασης στην ασπιρίνη*, ορολογία που χρησιμοποιήθηκε στη βιβλιογραφία για να περιγράψει την επανεμφάνιση αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη.¹⁴ Στο 2% έως 57% των συμμετεχόντων σε διάφορες μελέτες *αντίστασης στην ασπιρίνη*, παρατηρήθηκε μη-βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή δράση.¹⁵⁻¹⁷ Κλινικά, η *αντίσταση στην ασπιρίνη* σχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου, εμφάνισης AMI ή εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁸ Τα εν λόγω ευρήματα ώθησαν στην ανάπτυξη πιο ισχυρών αναστολέων της δράσης των αιμοπεταλίων, δεδομένων και των πολλαπλών κυτταρικών διαδρομών που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και συσσώρευση αυτών.

Παρόλα αυτά, **οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για ACS συνιστούν μια δόση φόρτισης ενός από του στόματος αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ μαζί με ασπιρίνη, ακολουθούμενη από 12 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (dual antiplatelet therapy, DAPT) και διά βίου**

μονοθεραπεία με ασπιρίνη εν συνεχεία, με ημερήσιες δόσεις συντήρησης που κυμαίνονται από 75–100 mg σε διάφορες χώρες.¹ Υψηλότερες δόσεις συντήρησης (≥ 160 mg) με ασπιρίνη δεν προτιμώνται, καθώς συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς σημαντική βελτίωση στα κλινικά ισχαιμικά περιστατικά.¹⁹⁻²¹

3.3.2 Κλοπιδογρέλη (Clopidogrel)

Η κλοπιδογρέλη (δεύτερης γενιάς θειενοπυριδίνη) ασκεί την αντιαιμοπεταλιακή της δράση επιλεκτικά και μη-αναστρέψιμα αποτρέποντας τη δέσμευση της διφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine diphosphate, ADP) στον υποδοχέα P2Y₁₂. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, η τικλοπιδίνη (ticlopidine), πρώτης γενιάς θειενοπυριδίνη με ίδια δράση με την κλοπιδογρέλη, εισήχθη αρχικά για την πρόληψη του θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρά τη βέλτιστη αντιαιμοπεταλική της δράση με συντηρητική δοσολογία 250 mg δις την ημέρα, η τικλοπιδίνη συνδέθηκε με δυνητικά θανάσιμες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του μυελού των οστών.²² Ως εκ τούτου, η κλοπιδογρέλη, η οποία παρουσιάζει ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας,²³ είναι επί του παρόντος ο πιο ευρέως συνταγογραφούμενος και χρησιμοποιούμενος αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂.

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προ-φάρμακο, το οποίο θα πρέπει να μεταβολιστεί σε δύο στάδια για την παραγωγή ενεργού μεταβολίτη που θα συνδεθεί τελικά με τον υποδοχέα P2Y₁₂. Τοιουτοτρόπως, δύναται να χρειαστούν έως και 2-4 ώρες μετά από δόση φόρτισης 600 mg ώστε να επιτευχθεί σημαντική αναστολή των υποδοχέων P2Y₁₂, με εμφάνιση της μέγιστης αντιαιμοπεταλιακής δράσης στις 6 ώρες.²⁴ Λαμβάνοντας υπόψη ότι μόνο το 15% της απορροφηθείσας ουσίας μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη, το υπόλοιπο 85% υδρολύεται από την καρβοξυλάση σε ανενεργό παράγωγο. Επιπλέον, ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς στο ένζυμο CYP2C19 θα έχουν μειωμένη παραγωγή ενεργού μεταβολίτη, με αποτέλεσμα έλλειψη αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης.^{25,26} Τονίζεται ότι, η υψηλή αντίσταση των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη συνδέθηκε με θρόμβωση του στεντ και ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια μετά την τοποθέτηση αυτού.²⁷ Άμεσο επακόλουθο των προηγούμενων, ήταν η ανάγκη για χρήση ισχυρότερων αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂, η οποία ικανοποιήθηκε με την ανάπτυξη νεότερων φαρμάκων, όπως η τικαγρελόρη (ticagrelor) και η πρασουγρέλη (prasugrel). Παρόλα αυτά, στην

περίπτωση ασθενών με ένδειξη για χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας από το στόμα, συνιστάται η χρήση της κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό μαζί με την ασπιρίνη ώστε να μειωθεί ο συνολικός κίνδυνος αιμορραγίας από τη χρήση τριών διαφορετικών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η μελέτη POPULAR-AGE (Clopidogrel vs. ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome) έδειξε ότι η κλοπιδογρέλη αποτελεί ευνοϊκή εναλλακτική επιλογή για ασθενείς άνω των 70 ετών, οι οποίοι θεωρούνται ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.²⁸ Η συγκεκριμένη μελέτη έλαβε χώρα σε 12 νοσοκομεία της Ολλανδίας, εκ των οποίων τα 2 πανεπιστημιακά, με συμμετοχή ασθενών άνω των 70 ετών με NSTEMI, στους οποίους τυχαία (μέσω διαδικτύου) ανατέθηκε η λήψη δόσης φόρτισης κλοπιδογρέλης 300 mg ή 600 mg, ή τικαγκρελόρης 180 mg ή πρασουγρέλης 60 mg, και στη συνέχεια συντηρητική δόση διάρκειας 12 μηνών (κλοπιδογρέλη 75 mg μια φορά την ημέρα, τικαγκρελόρη 90 mg δύο φορές την ημέρα ή πρασουγρέλη 10 mg μια φορά την ημέρα). Ειδικότερα, μεταξύ 10 Ιουνίου 2013 και 17 Οκτωβρίου 2018, 1,002 ασθενείς τυχαία διαχωρίστηκαν σε αυτούς που έλαβαν κλοπιδογρέλη (500 ασθενείς) και σε αυτούς που έλαβαν τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη (502 ασθενείς). Παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (88 [18%] από τους 500 ασθενείς) σε σύγκριση με την ομάδα της τικαγκρελόρης-πρασουγρέλης (118 [24%] από τους 502 ασθενείς • λόγος κινδύνου 0.71; 95% CI: 0.54-0.94; $p=0.02$ για υπεροχή κλοπιδογρέλης).

3.3.3 Πρασουγρέλη (Prasugrel)

Η πρασουγρέλη αποτελεί τρίτης γενιάς θειενοπυριδίνη και, επομένως, ως προ-φάρμακο όπως και η κλοπιδογρέλη, απαιτεί διπλό μεταβολισμό για την μετατροπή της σε ενεργό μεταβολίτη. Έχει πιο γρήγορη έναρξη αντιαιμοπεταλιακής δράσης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, καθώς η μεταβολική μετατροπή της διενεργείται μέσω μόνο μιας διαδικασίας οξείδωσης στο ήπαρ ώστε να παράγει ενεργό μεταβολίτη.²⁹⁻³¹ Η ανωτερότητα της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή τους δράση επιβεβαιώθηκε και κλινικά μέσω μελετών.³²⁻³⁴ Ειδικότερα, στη μελέτη TRITON-TIMI 38 συγκρίθηκε η πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη μέσω τυχαίας ανάθεσης σε 13,608 ασθενείς, μέτριου έως υψηλού

κινδύνου ACS και προγραμματισμένη PCI, να λάβουν πρασουγρέλη (δόση φόρτισης 60 mg και συντηρητική δόση 10 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg και συντηρητική δόση 75 mg) για 6 έως 15 μήνες.³⁵ Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων διερευνήθηκε μέσω των εμφανιζόμενων περιστατικών θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Όσον αφορά την ασφάλεια των ανωτέρω φαρμάκων εξετάστηκε η προκληθείσα μείζονα αιμορραγία. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρεται ότι, η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης ήταν μεγαλύτερη από αυτήν της κλοπιδογρέλης, καθώς η χορήγηση της δεύτερης οδήγησε το 12.1% των ασθενών στα εξετασθέντα ανεπιθύμητα περιστατικά, ενώ η πρώτη το 9.9% (σχετικός κίνδυνος πρασουγρέλης αντί κλοπιδογρέλης, 0.81; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.73-0.90; $p<0.001$). Επιπροσθέτως, στο γκρουπ ασθενών της πρασουγρέλης, συγκριτικά με αυτό της κλοπιδογρέλης, βρέθηκε σημαντική μείωση στο ποσοστό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (9.7% για την κλοπιδογρέλη αντί 7.4% για την πρασουγρέλη; $p<0.001$), των επειγουσών επαναιματώσεων (3.7% αντί 2.5%; $p<0.001$) και θρόμβωσης του στεντ (2.4% αντί 1.1%; $p<0.001$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείζονα αιμορραγία στο 2.4% των ασθενών που λάμβαναν πρασουγρέλη έναντι του 1.8% αυτών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη (σχετικός κίνδυνος, 1.32; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.03-1.68; $p=0.03$). Μεγαλύτερο βρέθηκε, επίσης, στην ομάδα της πρασουγρέλης το ποσοστό της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (1.4% έναντι 0.9%; $p=0.01$), συμπεριλαμβανομένης τόσο της μη θανατηφόρας (1.1% έναντι 0.9%; σχετικός κίνδυνος, 1.25; $p=0.23$) όσο και της θανατηφόρας αιμορραγίας (0.4% έναντι 0.1%; $p=0.002$). Επομένως, σε ασθενείς με ACS και προγραμματισμένη PCI, η θεραπεία με πρασουγρέλη σχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του στεντ, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας αιμορραγίας. Επιπλέον, μια ανάλυση υποομάδας της κλινικής δοκιμής TRITON-TIMI 38 έδειξε ότι, η πρασουγρέλη δρα βλαπτικά στους ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA, transient ischemic attack), εμφανίζοντας περισσότερες εγκεφαλικές αιμορραγίες από αυτούς που αντιμετωπίζονταν με κλοπιδογρέλη. Συνεπώς, αντενδείκνυται η θεραπεία με πρασουγρέλη σε ασθενείς με ιστορικό TIA ή εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ η χρήση της σε ηλικιωμένους και ελαφρότερους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται υπό προϋποθέσεις.³⁵

Οι δοκιμές TRILOGY-ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndrome)³³ και ACCOAST (Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes)³⁶ διερεύνησαν την χορήγηση της πρασουγρέλης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI, οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης, και ως προ-θεραπεία πριν από προγραμματισμένη στεφανιογραφία σε P2Y₁₂-naïve ασθενείς, αντίστοιχα. Σε αντίθεση με τη δοκιμή TRITON-TIMI 38, τα ευρήματα της TRILOGY-ACS δεν έδειξαν σημαντική μείωση στα περιστατικά θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα, εμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λάμβαναν για 30 μήνες πρασουγρέλη συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη.³³ Επιπροσθέτως, η προ-θεραπεία με πρασουγρέλη έναντι ψευδοφαρμάκου συσχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μείζον αιμορραγίας και εξαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, ενώ δεν μείωσε το ποσοστό εμφάνισης μείζονων ισχαιμικών επεισοδίων έως και 30 μέρες μετά από την τυχαιοποίηση των ασθενών.³⁶ Συνεπώς, τα αποτελέσματα της δοκιμής ACCOAST δεν συνιστούν τη χορήγηση πρασουγρέλης προ της αγγειογραφίας σε ασθενείς με NSTEMI.

3.3.4 Τικαγρελόρη (Ticagrelor)

Η τικαγρελόρη, σε αντίθεση με τις θειενοπυριδίνες, αποτελεί τον πρώτο αναστρέψιμο συνδεδεόμενο ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y₁₂ εμποδίζοντας τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y₁₂ ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η τικαγρελόρη έχει ταχύτερη έναρξη δράσης, καθώς δεν είναι προ-φάρμακο, δεν χρειάζεται μεταβολισμό και παρουσιάζει ταχύτερη λήξη δράσης λόγω των αναστρέψιμων επιδράσεών της.³⁷ Η φάση III της δοκιμής PLATO (Ticagrelor vs. Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) έδειξε ότι η τικαγρελόρη μείωσε τα περιστατικά καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος και εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 16% στο ένα έτος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (σχετικός κίνδυνος, 0.84; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.77–0.92; $p<0.001$) σε ασθενείς με ACS, με κόστος τον αυξημένο κίνδυνο για μείζονα και θανατηφόρα εγκεφαλική αιμορραγία (2.8% έναντι 2.2%, $p=0.03$).³⁸ Η τικαγρελόρη αποδείχθηκε επίσης ανώτερη συγκριτικά με

την κλοπιδογρέλη μεταξύ ασθενών με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακού επεισοδίου, όπως χρόνια νεφρική νόσος,³⁹ σακχαρώδης διαβήτης⁴⁰ και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο⁴¹.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης συγκριτικά με την πρασουγρέλη σε ασθενείς με ACS, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών. Η PRAGUE-18 (Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention) ήταν η πρώτη κλινική δοκιμή κατά την οποία τυχαιοποιήθηκαν 1,230 ασθενείς με STEMI που έλαβαν είτε πρασουγρέλη είτε τικαγρελόρη πριν από πρωτογενή PCI.⁴² Στην εν λόγω συγκριτική μελέτη διερευνήθηκαν ο θάνατος, η επανεμφάνιση εμφράγματος, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η σοβαρή αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση ή η παρατεταμένη νοσηλεία στις επτά ημέρες. Η παρακολούθηση στις 30 ημέρες δεν εντόπισε σημαντική διαφορά έπειτα από τη χορήγηση πρασουγρέλης ή τικαγρελόρης όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα τους ή στην αιμορραγία που προκαλούν (λόγος πιθανοτήτων, 0.98; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.55-1.73; $p=0.939$). Επίσης, η παρακολούθηση των ασθενών για ένα έτος δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (σχετικός κίνδυνος, 1.167; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.742–18.35; $p=0.503$).⁴³ Επισημαίνεται ότι, η μελέτη αυτή κρίθηκε ανεπαρκής ώστε να δείξει την ανωτερότητα του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου, οπότε διακόπηκε πρόωρα. Στη μελέτη ISAR-REACT-5 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5) τυχαιοποιήθηκαν 4,018 ασθενείς με ACS (STEMI ή NSTEMI), οι οποίοι έλαβαν πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη και ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν σε επεμβατική διαδικασία προς αξιολόγηση της κατάστασής τους.⁴⁴ Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος, το έμφραγμα και το εγκεφαλικό, ενώ δευτερεύοντα η αιμορραγία για περίοδο παρακολούθησης ενός έτους. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την ασφάλεια και τη χρήση της πρασουγρέλης, οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία εξαιρέθηκαν. Οι ασθενείς πάνω από 75 ετών ή με βάρος μικρότερο των 60 κιλών λάμβαναν συντηρητική δόση 5 mg πρασουγρέλης ημερησίως αντί για 10 mg. Στην ενός έτους παρακολούθηση, η θεραπεία με πρασουγρέλη σχετίστηκε με σημαντική μείωση στον κυρίως κίνδυνο σε σύγκριση με την τικαγρελόρη (6.9% έναντι 9.3%; σχετικός κίνδυνος, 1.36; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.09-1.70; $p=0.006$), χωρίς σημαντική

διαφορά στην αιμορραγία. Ωστόσο, η συγκεκριμένη δοκιμή είχε περιορισμούς λόγω του σχεδιασμού της ως ανοιχτή μελέτη με όχι μεγάλο αριθμό ασθενών και εξαιτίας του γεγονότος ότι, το 32.5% των ασθενών στην ομάδα της τικαγρελόρης και το 30.4% των ασθενών στην ομάδα της πρασουγρέλης δεν αντιμετωπίστηκε με το αντίστοιχο φάρμακο. Λαμβάνοντας υπόψη την ασυνέπεια αυτών των αποτελεσμάτων και το μικρότερο μέγεθος δείγματος σε σύγκριση με προηγούμενες δοκιμές, δεν δύναται να υποστηριχθεί η υπεροχή του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου προς το παρόν. Ωστόσο, **οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC δίνουν σύσταση κατηγορίας Ια (LoE B) για τη χρήση πρασουγρέλης έναντι τικαγρελόρης σε ασθενείς με NSTEMI που υποβάλλονται σε PCI.**¹

3.3.5 Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης των αναστολέων P2Y₁₂

Η καθυστερημένη έναρξη της δράσης και η εξασθενημένη αντιαιμοπεταλιακή δράση των αναστολέων P2Y₁₂ που παρατηρούνται συνεχώς σε ασθενείς με STEMI, οφείλονται κυρίως σε διαταραχές της απορρόφησης των αντίστοιχων φαρμάκων. Για να ξεπεραστούν οι προαναφερθέντες δυσκολίες αναπτύχθηκαν στρατηγικές βελτίωσης της βιοδιαθεσιμότητας των από το στόμα χορηγούμενων φαρμάκων μέσω θρυμματισμού ή μάσηση των δισκίων ή αύξηση της δόσης τους. Στη δοκιμή MOJITO (Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients) τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με STEMI, που θα υποβαλλόταν σε πρωτογενή PCI, για να λάβουν θρυμματισμένα ή ολόκληρα δισκία τικαγρελόρης.⁴⁵ Τα θρυμματισμένα δισκία οδήγησαν σε ταχύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων (ο αριθμητικός μέσος της παραμέτρου PRU [platelet reactivity unit] ήταν 168 έπειτα από 1 ώρα από την χορήγηση της δόσης φόρτισης της θρυμματισμένης τικαγρελόρης έναντι 252 των ολόκληρων δισκίων, $p=0.006$). Η στρατηγική χορήγησης μασώμενης τικαγρελόρης μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη και ισχυρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τα ολόκληρα ή θρυμματισμένα δισκία. Η προσέγγιση της χορήγησης μασώμενων δισκίων προτάθηκε πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης ενζυμικής μεταβολής του μασώμενου δισκίου στο στόμα λόγω της παρατεταμένης επαφής του φαρμάκου με το σάλιο και πιθανότατα της βελτιωμένης απορρόφησης του φαρμάκου μέσω του στοματικού βλενογόνου.^{46,47}

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν στην κλινική δοκιμή COMPARE-CRUSH όπου χορηγήθηκε θρυμματισμένη πρασουγρέλη σε ασθενείς με STEMI.⁴⁸ Μέσω φαρμακοκινητικών αξιολογήσεων η χορήγηση της θρυμματισμένης πρασουγρέλης οδήγησε σε ταχύτερη απορρόφηση. Ο χρόνος μέχρι την αποτελεσματική αναστολή των αιμοπεταλίων μειώθηκε στα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης φόρτισης, ενώ η δράση του φαρμάκου διατηρήθηκε έως και 4 ώρες σε σύγκριση με το ολόκληρο δισκίο. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν μεταφράστηκαν σε καλύτερη αιμάτωση των στεφανιαίων πριν την PCI. Η βελτιωμένη αναστολή των αιμοπεταλίων με θρυμματισμένους ή μασώμενους αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ επιβεβαιώθηκε σε μετα-ανάλυση.⁴⁹

Η χορήγηση μεγαλύτερων δόσης φόρτισης των φαρμάκων εξετάστηκε, επίσης, ως μια άλλη προσέγγιση για την επίτευξη ταχύτερης και επαρκούς αναστολής των αιμοπεταλίων. Οι υψηλότερες δόσεις φόρτισης τικαγρελόρης (270 mg ή 360 mg) σε σύγκριση με την κανονική δόση (180 mg) απέτυχαν να επιταχύνουν ή να ενισχύσουν την αναστολή των αιμοπεταλίων.⁵⁰ Τα επίπεδα υψηλής αντίστασης των αιμοπεταλίων (HPR, high platelet reactivity) κατά τη διάρκεια της αγωγής, τα οποία συνδέονται με ισχαιμικά συμβάντα, διατηρήθηκαν τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση φόρτισης τικαγρελόρης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα PRU ανάμεσα στις ομάδες με διαφορετικές δόσεις φόρτισης σε όλα τα χρονικά σημεία, εκτός από την 1η ώρα με δόση 270 mg ($p=0.017$). Αντίθετα, μια υψηλότερη δόση φόρτισης πρασουγρέλης (100 mg) οδήγησε σε συνεπέστερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την τυπική δόση (60 mg); ωστόσο, η αναστολή των αιμοπεταλίων ενισχύθηκε ελαφρώς.⁵¹

Μια άλλη εναλλακτική προσέγγιση για να επιτευχθεί η βέλτιστη αναστολή των αιμοπεταλίων με αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ αποτελεί η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης οπιοειδών, καθώς η χρήση τους συνδέεται με καθυστερημένη εντερική απορρόφηση του φαρμάκου.⁵² Παρόλο που η κατηγορία σύστασης για τη χορήγηση οπιοειδών έχει μειωθεί στις ευρωπαϊκές και αμερικανικές οδηγίες (από κατηγορία I σε σύσταση IIa, LoE C) για τη διαχείριση ασθενών με STEMI και έντονο πόνο,⁵³ αυτά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως. Επιπλέον, παρατηρούνται συχνά παρενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία και έμετος (αποβολή ποσότητας της δόσης φόρτισης του αναστολέα P2Y₁₂), σε ασθενείς με STEMI μετά τη λήψη οπιοειδών.⁵⁴ Η δοκιμή ON-TIME 3 (Opioids aNd crushed Ticagrelor In Myocardial infarction Evaluation) έδειξε ότι η

χορηγούμενη ενδοφλεβίως παρακεταμόλη, παρείχε επίσης αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο και ταυτόχρονα οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τικαγρελόρης στο αίμα σε σύγκριση με την χορηγούμενη ενδοφλεβίως φεντανύλη.⁵⁵ Παρόλο που η PRU δεν ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με STEMI που αντιμετωπίστηκαν με παρακεταμόλη, η εν λόγω μελέτη υπογραμμίζει τις αρνητικές επιπτώσεις των οπιοειδών στη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂.

3.4 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούμενα ενδοφλέβια

3.4.1 Κανγρελόρη (Cangrelor)

Ένας αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ χορηγούμενος ενδοφλέβια δύναται να ξεπεράσει τους περιορισμούς των φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα, όπως η καθυστερημένη έναρξη της δράσης τους, η μεταβλητότητά τους στις φαρμακοδυναμικές αντιδράσεις και η αδυναμία χορήγησής τους σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν στοματική αγωγή.^{52,54}

Η κανγρελόρη είναι ο πρώτος και μοναδικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ που δεσμεύεται απευθείας στον υποδοχέα ADP προκαλώντας αναστρέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων όπως η τικαγρελόρη. Μελέτες έχουν δείξει ότι το συγκεκριμένο φάρμακο παρέχει ταχύτατη και διαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων πάνω από 90% μέσα σε 2 λεπτά όταν χορηγείται ως *bolus* ακολουθούμενο από έγχυση. Δρα απευθείας στον υποδοχέα P2Y₁₂ χωρίς την απαίτηση μεταβολισμού στο ήπαρ. Τα χαρακτηριστικά αυτά το κάνουν ιδανικό για ασθενείς με STEMI και ασθενείς με υψηλή θρομβωτική επιβάρυνση, περιπτώσεις στις οποίες χρειάζεται η επίτευξη ταχύτερης αναστολής των αιμοπεταλίων. Ο τερματικός χρόνος ημιζωής της κανγρελόρης είναι 3–5 λεπτά, ενώ η αποκατάσταση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται μέσα σε 30–60 λεπτά από τη διακοπή έγχυσης του φαρμάκου. Επιπλέον, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική βλάβη.

Ο ρόλος της κανγρελόρης ως συμπληρωματική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχει μελετηθεί σε τρεις μεγάλης κλίμακας δοκιμές στα πλαίσια του ACS, ήτοι στις

δοκιμές CHAMPION (Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition), οι οποίες έδειξαν ότι η κανγρελόρη μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά σε ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI.⁵⁶ Μια συγκεντρωτική ανάλυση των τριών δοκιμών CHAMPION έδειξε μείωση στα ισχαιμικά περιστατικά πριν και μετά την PCI, τα οποία αντισταθμίστηκαν από ελαφρά αύξηση στα περιστατικά ελάσσονας αιμορραγίας.⁵⁷ Λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της στην πρόληψη του STEMI, **οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC αναφέρουν ότι η χορήγηση κανγρελόρης μπορεί να εξετασθεί στην περίπτωση P2Y₁₂-naïve ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI (σύσταση κλάσης IIb, LoE A).**¹ Επίσης, μια μελέτη που εκτελέστηκε στην Ολλανδία επιβεβαίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κανγρελόρης σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών, ήτοι από ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που δεν έχουν λάβει ποτέ P2Y₁₂ αναστολείς έως ασθενείς με STEMI και καρδιακό συμβάν εκτός νοσοκομείου με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI.⁵⁸ Παρόλα αυτά, το όφελος της προσθήκης κανγρελόρης στο σχήμα θεραπείας με νεότερους αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ που χορηγούνται από το στόμα παραμένει αδιευκρίνιστο, καθώς δεν υπάρχουν δοκιμές τρίτης φάσης που να συγκρίνουν την κανγρελόρη με τα στοματικά φάρμακα.

3.4.2 Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι GPIs (glycoprotein inhibitors) έχουν διαδραματίσει ποικίλους ρόλους ως αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών που υποβάλλονται σε PCI. Αποτρέπουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων στην τελική κοινή διαδρομή ανταγωνιζόμενα με το ινωδογόνο και τον παράγοντα von Willebrand (vWF) για τη δέσμευση στους ενεργοποιημένους υποδοχείς GPI στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.⁵⁹ Οι GPIs χορηγούνται ως *bolus*, ακολουθούμενοι από συνεχή έγχυση, ώστε να επιτευχθεί αναστολή αιμοπεταλίων σε ποσοστό 80–90% εντός 10 λεπτών. Λόγω των γρήγορων και ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών ιδιοτήτων τους, η πρόωμη χορήγηση των GPIs σε ασθενείς με STEMI έχει βελτιώσει τα κλινικά και αγγειογραφικά αποτελέσματα. Ωστόσο, στην πλειονότητα αυτών των μελετών, οι ασθενείς είχαν δεχθεί προ-θεραπεία με τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη και όχι με τους νεότερους αναστολείς του υποδοχέα

P2Y₁₂.⁶⁰⁻⁶² Ανάμεσα στους τρεις αναστολείς GPI, ήτοι αμπσιξιμάμπη (abciximab), επιτιφιπατίδη (eptifibatide) και τιροφιμπάνη (tirofiban), ο τελευταίος έχει τα πιο συνεπή δεδομένα για προ-νοσοκομειακή χρήση και είναι ο μοναδικός που ακόμα χρησιμοποιείται. Όπως και με την αμπσιξιμάμπη και την επιτιφιπατίδη, η πρόιμη χορήγηση τιροφιμπάνης σε ασθενείς με STEMI σχετίστηκε με τη βελτίωση της διακριτικής ικανότητας του τμήματος-ST και της αιμάτωσης του αγγείου-στόχου πριν από την PCI.⁶² Τα περισσότερα στοιχεία που υποστηρίζουν το επιπλέον όφελος της προ-νοσοκομειακής χορήγησης της τιροφιμπάνης σε ασθενείς με STEMI προέρχονται από τη δοκιμή ON-TIME 2 (Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation).⁶³ Αυτή η διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη έδειξε σημαντική απόκλιση της διακριτικής ικανότητας του τμήματος-ST τόσο πριν όσο και μετά την PCI μεταξύ των ασθενών με STEMI που αντιμετωπίστηκαν με υψηλή δόση τιροφιμπάνης προ-νοσοκομειακά πέραν της τυπικής φροντίδας σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο τυπική φροντίδα. Η προ-νοσοκομειακή χορήγηση της τιροφιμπάνης συνδέθηκε επίσης με σημαντικά μειωμένα ποσοστά θανάτων, επαναλαμβανόμενου εμφράγματος, επείγουσας επαναιμάτωσης αγγείου (TVR, target vessel revascularization) ή τυφλής χρήσης-*bailout* της τιροφιμπάνης στις 30 ημέρες. Ερευνητικές αναλύσεις έδειξαν επίσης βελτίωση στο αρχικό φορτίο θρόμβωσης και την αρχική διαπερατότητα της σχετιζόμενης με έμφραγμα αρτηρίας (infarct related artery, IRA) στους ασθενείς με τιροφιμπάνη.⁶⁴ Μια επιπλέον ανάλυση συνδύασε δεδομένα από την ανοιχτή και την τυφλή φάση της δοκιμής και έδειξε σημαντική μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (major adverse cardiovascular events, MACE) σε ένα έτος μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με τιροφιμπάνη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνταν ψευδοφάρμακο.

Παρά τα ευρήματα αυτά, η χρήση των GPIs περιορίζεται λόγω των υψηλών ποσοστών επιπλοκών αιμορραγίας και της ανάπτυξης εναλλακτικών στρατηγικών με βελτιωμένα προφίλ ασφάλειας. **Οι τρέχουσες κατευθυντήρες οδηγίες της ESC συνιστούν τη χρήση GPI μόνο σε διαδικασίες διάσωσης αν υπάρχει φαινόμενο *no-reflow* ή θρομβωτική επιπλοκή (σύσταση κλάσης IIa, LoE C).**¹

4. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας και πρόληψης της θρόμβωσης. Τα κουμαρινικά, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και το fondaparinux αποτέλεσαν τα πρώτα που εκτεταμένα μελετήθηκαν για τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική τους δράση. Παρ' όλα αυτά, οι έρευνες οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων αντιπηκτικών, όπως τα DOACs, τα οποία φαίνεται να αντικαθιστούν τα προηγούμενα. Η παθοφυσιολογία όλων αυτών των φαρμάκων βασίζεται στον καταρράκτη της πήξης, με κάθε ένα από αυτά να επιδρά σε διαφορετικό μονοπάτι¹⁸.

4.1 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ACS

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC συνιστούν επικουρικά στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία τη χορήγηση και αντιπηκτικής αγωγής παρεντερικά κατά την οξεία φάση STEMI ή NSTEMI, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της PCI.¹ Σημειώνεται ότι, η κατάλληλη δοσολογία των αντιπηκτικών είναι πολύ σημαντική ώστε να εξισορροπηθεί ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών με αυτόν των αιμορραγιών. Τα προτεινόμενα αντιπηκτικά φάρμακα για προσωρινή χρήση στη σύγχρονη πρακτική περιλαμβάνουν την μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH, unfractionated heparin), την ενοξαπαρίνη (enoxaparin), την φονταπαρινούξη (fondaparinux) και την μπιβαλιρουδίνη (bivalirudin). Η UFH είναι το αντιπηκτικό της επιλογής σε ασθενείς με STEMI και σε ασθενείς με NSTEMI που δεν έχουν λάβει αντιπηκτικά κατά τη διάρκεια της PCI με σύσταση class I.⁶⁵ Ωστόσο, τα στοιχεία είναι περιορισμένα (LoE C), καθώς καμία δοκιμή, ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο, δεν έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της σε ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI.

4.2 Ενοξαπαρίνη (Enoxaparin)

Η ενοξαπαρίνη ανήκει στην οικογένεια των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και διαθέτει το μεγαλύτερο όγκο κλινικών δεδομένων όσον αφορά στο

ACS.⁶⁵ Στοχεύει σε ένα εγγύτερο μέρος του μονοπατιού πήξης αναστέλλοντας τον ενεργοποιημένο παράγοντα Xa (FXa) και, σε μικρότερο βαθμό, τη θρομβίνη (παράγοντας IIa). Σε σύγκριση με την UFH, η ενοξαπαρίνη παρέχει τη δυνατότητα για πιο σημαντική αναστολή της θρομβίνης καθώς ο FXa καταλύει τη δημιουργία θρόμβων. Πιθανά πλεονεκτήματα της ενοξαπαρίνης έναντι της UFH είναι η πιο αξιόπιστη σχέση δόσης-αποτελέσματος που καθιστά περιττή την ανάγκη για παρακολούθηση, η βιοδιαθεσιμότητα με είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια χορήγηση και ο μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας προκαλούμενος από την ηπαρίνη.⁶⁶

Το δυνητικό όφελος της ενοξαπαρίνης φάνηκε στην κλινική δοκιμή ATOLL (Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin to Lower Ischemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up), κατά την οποία εγχέόμενο ενδοφλεβίως *bolus* ενοξαπαρίνης (0.5 mg/kg) συγκρίθηκε με UFH (50–70 IU/kg με GPIs ή 70–100 IU/kg χωρίς GPIs) σε 910 ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε PCI.⁶⁷ Η ενοξαπαρίνη μείωσε το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο θνησιμότητας, επανεμφανιζόμενου εμφράγματος ή ACS, και επείγουσας επαναιμάτωσης. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η ασφάλεια της ενοξαπαρίνης και της UFH βρέθηκε παρόμοια χωρίς σημαντική διαφορά στα καταληκτικά σημεία αιμορραγίας. **Βασισμένες σε αυτά τα αποτελέσματα, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ECS συνιστούν τη χορήγηση ενοξαπαρίνης ως εναλλακτική λύση στην UFH για ασθενείς με STEMI (Class IIa, LoE A).**¹ Ωστόσο, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε πριν την εισαγωγή της τικαγρελόρης, και περισσότερο από το 75% όλων των ασθενών έλαβαν ταυτόχρονα GPIs, οπότε τα ευρήματά της ενδέχεται να μην ισχύουν πλέον για την τρέχουσα πρακτική.

Στην πιο πρόσφατη δοκιμή PENNIPCI (Pharmacodynamic Effects of a 6-Hour Regimen of Enoxaparin in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention)⁶⁸ μετρήθηκαν τα επίπεδα αντι-FXa σε τέσσερις διαφορετικές χρονικές στιγμές ώστε να αξιολογηθούν τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα του πρωτοκόλλου ενοξαπαρίνης (δόση και έπειτα συνεχόμενη χορήγηση) σε 20 ασθενείς με STEMI κατά την πρωτογενή PCI. Η ενοξαπαρίνη οδήγησε σε σταθερά επίπεδα αντι-Xa κατά τη διάρκεια της χορήγησης χωρίς επιπλοκές αιμορραγίας. Επομένως, η ενοξαπαρίνη εξακολουθεί να αποτελεί ελκυστική εναλλακτική λύση αντί της UFH

στην πρωτογενή PCI, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή και παρουσιάζουν καθυστερημένη αναστολή των αιμοπεταλίων από τους P2Y₁₂.

4.3 Φονταπαρινούξη (Fondaparinux)

Η φονταπαρινούξη, ένα συνθετικό πεντασακχαρίδιο, δένει εκλεκτικά στην αντιθρομβίνη, οδηγώντας σε γρήγορη και αναστρέψιμη αναστολή του παράγοντα Χα.⁶⁹ Παρόλο που η εν λόγω ουσία στοχεύει αποκλειστικά τον παράγοντα Χα και κανέναν από τους άλλους παράγοντες πήξης, εξακολουθεί να αναστέλλει αποτελεσματικά την παραγωγή θρομβίνης. Επιπλέον, δεν χρειάζεται παρακολούθηση λόγω της προβλέψιμης σχέσης δόσης-αποτελεσματικότητας της έπειτα από υποδόρια έγχυση.

Κατά τη δοκιμή OASIS-5 (Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes)⁷⁰ καθορίστηκε εάν η φονταπαρινούξη διατηρεί τα αντι-ισχαιμικά οφέλη της ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με NSTEMI. Πιο συγκεκριμένα, έδειξε ότι η φονταπαρινούξη είναι μη υποδεέστερη, ανεξαρτήτως στρατηγικής διαχείρισης, σε σχέση με την ενοξαπαρίνη στην πρόληψη του θανάτου, του εμφράγματος ή της αντισταθείσας ισχαιμίας σε εννιά ημέρες μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου με ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI. Κυρίως, η φονταπαρινούξη μείωσε σημαντικά τα αιμορραγικά συμβάντα, συνδεόμενα μακροπρόθεσμα (3 έως 6 μήνες) με σημαντικά μικρότερο ποσοστό θανάτου, εμφράγματος και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ευεργετική επίδραση της φονταπαρινούξης σε ασθενείς με STEMI αξιολογήθηκε στη δοκιμή OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes),⁷¹ όπου οι ασθενείς έλαβαν είτε φονταπαρινούξη είτε τυπική θεραπεία (ψευδοφάρμακο ή UFH). Η μελέτη έδειξε την υπεροχή της φονταπαρινούξης έναντι της τυπικής θεραπείας όσον αφορά την αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα (θάνατος και επανεμφάνιση εμφράγματος), χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Οι ασθενείς με STEMI που δεν λάμβαναν θεραπεία επαναιμάτωσης είχαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της φονταπαρινούξης. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν ίσχυε για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI. **Βασιζόμενες στα τελευταία ευρήματα, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC δεν συνιστούν τη χρήση φονταπαρινούξης κατά την πρωτογενή PCI.¹**

Συνολικά, μία δόση φονταπαρινούξης (2.5 mg ημερησίως) διατήρησε ή ακόμα και βελτίωσε τα αντι-ισχαιμικά οφέλη των παραδοσιακών αντιπηκτικών φαρμάκων σε όλο το φάσμα των ασθενών με ACS χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

4.4 Μπιβαλιρουδίνη (Bivalirudin)

Η μπιβαλιρουδίνη είναι ένας αναστρέψιμος και άμεσος αναστολέας της θρομβίνης με προβλέψιμα αντιπηκτικά αποτελέσματα. Οι ενδείξεις για το ευεργετικό της αποτέλεσμα σε ασθενείς με STEMI προέρχονται κυρίως από τη δοκιμή HORIZONS-AMI (Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction),⁷² στην οποία οι ασθενείς με STEMI που υποβαλλόταν σε πρωτογενή PCI ανατέθηκαν είτε σε μπιβαλιρουδίνη είτε σε ηπαρίνη συν έναν GPI. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του θανάτου από καρδιακές και μη καρδιακές αιτίες και μείωση των μείζονων αιμορραγιών στις 30 ημέρες με τη μπιβαλιρουδίνη σε σύγκριση με την ηπαρίνη συν έναν GPI, με παρόμοιες τιμές μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων. Το πλεονέκτημα της μπιβαλιρουδίνης όσον αφορά στη θνησιμότητα οφείλεται στα σημαντικά μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας, ειδικότερα των αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της PCI. Επιπλέον, η μπιβαλιρουδίνη μείωσε την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας που επίσης συνδέεται ισχυρά με τον θάνατο μεταξύ ασθενών με STEMI και PCI.

Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δεν έδειξε μείωση στο θάνατο με τη μπιβαλιρουδίνη σε σύγκριση με την UFH σε ασθενείς με STEMI και, το πιο σημαντικό, η μπιβαλιρουδίνη συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο οξέος ST. Από την άλλη πλευρά, τα ευρήματα για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας από τη μπιβαλιρουδίνη συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα της δοκιμής HORIZONS-AMI. Επιπλέον, η πιο πρόσφατη δοκιμή MATRIX (Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes)⁷³ δεν έδειξε μείωση στο θάνατο και στα ισχαιμικά σημεία με τη μπιβαλιρουδίνη σε σύγκριση με την UFH σε ασθενείς με ACS (56% STEMI) που υποβάλλονται σε PCI. Παρόλα αυτά, μια μετα-ανάλυση της δοκιμής MATRIX υπέδειξε συσχέτιση μεταξύ παρατεταμένης χορήγησης μπιβαλιρουδίνης μετά την PCI και του χαμηλότερου κινδύνου ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC συστήνουν τη μπιβαλιρουδίνη ως εναλλακτικό αντιπηκτικό αντί της UFH κατά την πρωτογενή PCI σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία, η οποία οφείλεται στην ηπαρίνη, και υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.¹

4.5 Non-Vitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs)

Η συνδυασμένη χρήση της DAPT και ενός αντιπηκτικού από το στόμα συσχετίζεται με διπλάσιο έως τριπλάσιο υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς σημαντική μείωση του ισχαιμικού κινδύνου σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI.^{74,75} Έτσι, η εισαγωγή των νέων αντιπηκτικών NOACs προκάλεσε περιέργεια για το εάν η συνύπαρξη αυτών των παραγόντων με τη DAPT μπορεί ακόμα να προσθέσει οφέλη για τη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ACS. Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει στρατηγικές ώστε να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα.

Η δοκιμή RE-DEEM (Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy) είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή δοκιμή φάσης II που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια διαφόρων δόσεων δαβιγατράνης (dabigatran) σε συνδυασμό με τη DAPT σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο σε ασθενείς με NSTEMI και STEMI.⁷⁶ Έδειξε αύξηση της αιμορραγίας σε εξάρτηση από τη δόση χωρίς σημαντική μείωση των ισχαιμικών σημείων στην ομάδα της δαβιγατράνης. Η δοκιμή φάσης II APPRAISE (Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome)⁷⁷ αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τεσσάρων διαφορετικών δόσεων (από 2.5 mg - 10 mg δύο φορές την ημέρα και 10 mg - 20 mg μια φορά την ημέρα) αποκλειστικά σε ασθενείς με NSTEMI ή πρόσφατο STEMI σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο. Η προσθήκη της απιξαμπάνης (apixaban) στη θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά έδειξε αύξηση των αιμορραγιών σε σχέση με τη δόση και τάση προς μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ACS. Στη δοκιμή φάσης III APPRAISE-2 (Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome) συγκρίθηκε η απιξαμπάνη δοσολογίας 5 mg δύο φορές την ημέρα (ή 2.5 mg δύο φορές την ημέρα σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας) με ψευδοφάρμακο σε

ασθενείς με πρόσφατο ACS και τουλάχιστον δύο επιπλέον παράγοντες κινδύνου για επανεμφάνιση ισχαιμικών συμβαμάτων. Η εν λόγω δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα καθώς η ταυτόχρονη χρήση απιξαμπάνης και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ασπιρίνη ή ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) αύξησε σημαντικά την μείζονα αιμορραγία TIMI χωρίς σημαντική μείωση στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία.

Στη δοκιμή φάσης II ATLAS ACS-2-TIMI 46 (Rivaroxaban vs. placebo in patients with acute coronary syndromes)⁷⁸ και φάσης III ATLAS ACS-2-TIMI 51 (Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome)⁷⁹ μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης (rivaroxaban) στα πλαίσια του ACS. Η δοκιμή της φάσης III περιλάμβανε 15,526 ασθενείς με πρόσφατο ACS, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με μέθοδο 1:1:1 για να λάβουν είτε ριβαροξαμπάνη 2.5 mg δύο φορές την ημέρα είτε 5 mg δύο φορές την ημέρα είτε ψευδοφάρμακο συν την καθιερωμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη ή ασπιρίνη συν αναστολέα P2Y₁₂). Η προσθήκη ριβαροξαμπάνης στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μείωσε σημαντικά το σύνολο του καρδιαγγειακού θανάτου, του έμφραγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου (8.9% έναντι 10.7%, $p=0.008$), αλλά με κόστος τα υψηλότερα ποσοστά μη-σχετιζόμενης με CABG μείζονος αιμορραγίας (2.1% έναντι 0.6%, $p<0.001$) και εγκεφαλικής αιμορραγίας (0.6% έναντι 0.2%, $p=0.009$).

Συνολικά, η προσθήκη αντιπηκτικού στη θεραπεία του ACS με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Μέχρι στιγμής, η ριβαροξαμπάνη είναι το μόνο NOAC που έχει οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας και των ισχαιμικών συμβάντων, οφέλη που αντισταθμίζονται από υψηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας. **Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC προτείνουν τη χορήγηση (class IIb) χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (2.5 mg δύο φορές την ημέρα) συνδυαστικά με DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) εάν αναμένεται ότι ο ισχαιμικός κίνδυνος θα είναι υψηλότερος από τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με πρόσφατο ACS.¹** Ωστόσο, η προσθήκη ριβαροξαμπάνης συνδυαστικά με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

5. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC¹

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούμε στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, οι οποίες αξιολογούν συνοψίζοντας τα διαθέσιμα αποδεδειγμένα στοιχεία με στόχο την υποστήριξη των επαγγελματιών υγείας στην πρόταση της καλύτερης διαγνωστικής ή θεραπευτικής προσέγγισης για έναν ασθενή με συγκεκριμένη πάθηση. Ειδικότερα, θα παρατεθούν τα βασικότερα σημεία που αφορούν την αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με ACS.

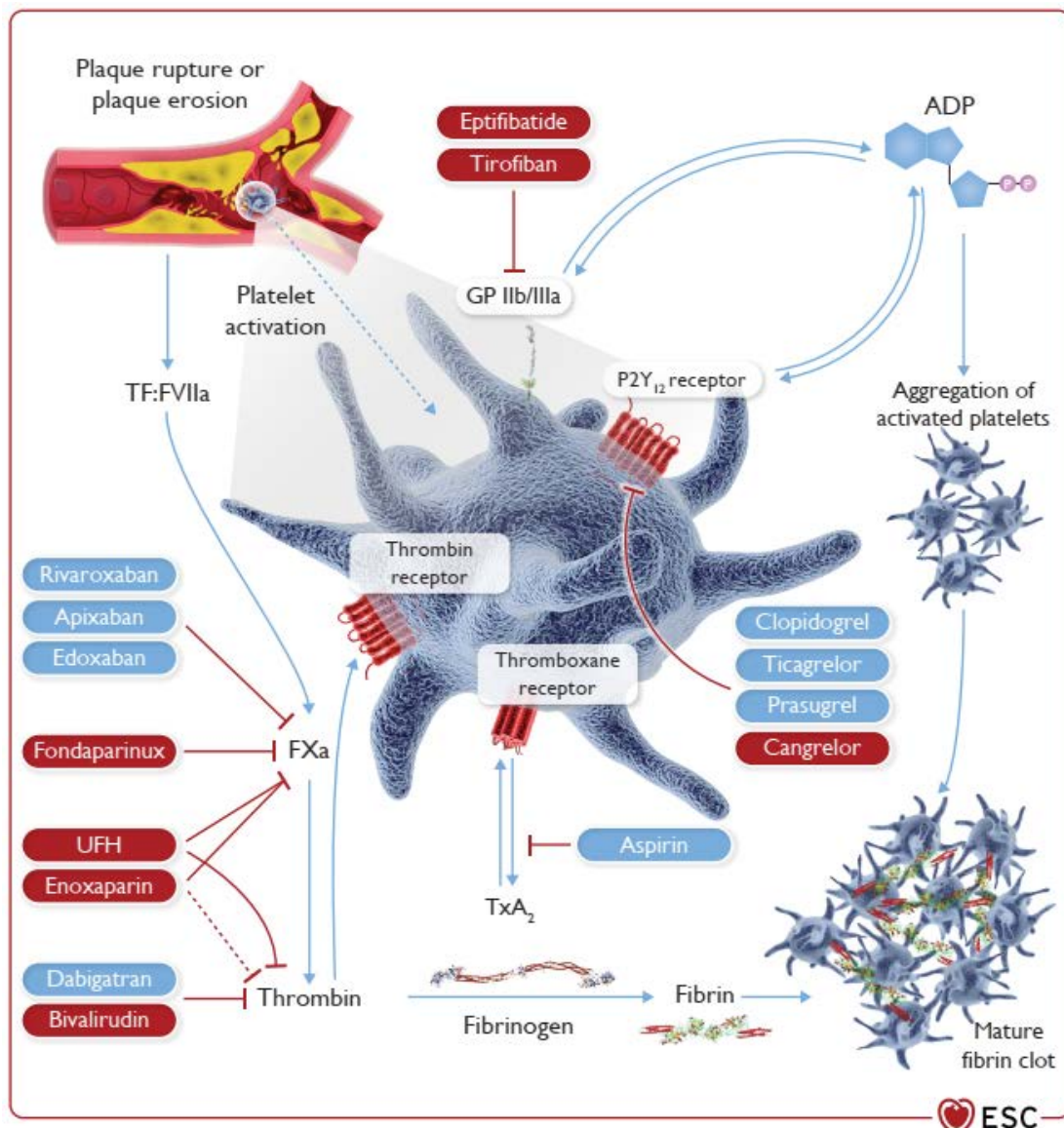
Προς αυτή την κατεύθυνση, τα συστηνόμενα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα καθώς και οι δόσεις τους (για χρήση κατά τη διάρκεια και μετά το ACS) περιλαμβάνονται στον Πίνακα 5 και απεικονίζονται στο Σχήμα 4.

Πίνακας 5: Δοσολογία αντιαιμοπεταλιακής & αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ACS.

I. Antiplatelet drugs	
Aspirin	LD of 150–300 mg orally or 75–250 mg i.v. if oral ingestion is not possible, followed by oral MD of 75–100 mg o.d.; no specific dose adjustment in CKD patients.
P2Y₁₂ receptor inhibitors (oral or i.v.)	
Clopidogrel	LD of 300–600 mg orally, followed by an MD of 75 mg o.d.; no specific dose adjustment in CKD patients. Fibrinolysis: at the time of fibrinolysis an initial dose of 300 mg (75 mg for patients older than 75 years of age).
Prasugrel	LD of 60 mg orally, followed by an MD of 10 mg o.d. In patients with body weight <60 kg, an MD of 5 mg o.d. is recommended. In patients aged ≥75 years, prasugrel should be used with caution, but a MD of 5 mg o.d. should be used if treatment is deemed necessary. No specific dose adjustment in CKD patients. Prior stroke is a contraindication for prasugrel.
Ticagrelor	LD of 180 mg orally, followed by an MD of 90 mg b.i.d.; no specific dose adjustment in CKD patients.
Cangrelor	Bolus of 30 mcg/kg i.v. followed by 4 mcg/kg/min infusion for at least 2 h or the duration of the procedure (whichever is longer). In the transition from cangrelor to a thienopyridine, the thienopyridine should be administered immediately after discontinuation of cangrelor with an LD (clopidogrel 600 mg or prasugrel 60 mg); to avoid a potential DDI, prasugrel may also be administered 30 min before the cangrelor infusion is stopped. Ticagrelor (LD 180 mg) should be administered at the time of PCI to minimize the potential gap in platelet inhibition during the transition phase.
GP IIb/IIIa receptor inhibitors (i.v.)	
Eptifibatide	Double bolus of 180 mcg/kg i.v. (given at a 10-min interval) followed by an infusion of 2.0 mcg/kg/min for up to 18 h. For CrCl 30–50 mL/min: first LD, 180 mcg/kg i.v. bolus (max 22.6 mg); maintenance infusion, 1 mcg/kg/min (max 7.5 mg/h). Second LD (if PCI), 180 mcg/kg i.v. bolus (max 22.6 mg) should be administered 10 min after the first bolus. Contraindicated in patients with end-stage renal disease and with prior ICH, ischaemic stroke within 30 days, fibrinolysis, or platelet count <100 000/mm ³ .
Tirofiban	Bolus of 25 mcg/kg i.v. over 3 min, followed by an infusion of 0.15 mcg/kg/min for up to 18 h. For CrCl ≤60 mL/min: LD, 25 mcg/kg i.v. over 5 min followed by a maintenance infusion of 0.075 mcg/kg/min continued for up to 18 h. Contraindicated in patients with prior ICH, ischaemic stroke within 30 days, fibrinolysis, or platelet count <100 000/mm ³ .
II. Anticoagulant drugs	
UFH	Initial treatment: i.v. bolus 70–100 U/kg followed by i.v. infusion titrated to achieve an aPTT of 60–80 s. During PCI: 70–100 U/kg i.v. bolus or according to ACT in case of UFH pre-treatment.
Enoxaparin	Initial treatment: for treatment of ACS 1 mg/kg b.i.d. subcutaneously for a minimum of 2 days and continued until clinical stabilization. In patients whose CrCl is below 30 mL per minute (by Cockcroft–Gault equation), the enoxaparin dosage should be reduced to 1 mg per kg o.d. During PCI: for patients managed with PCI, if the last dose of enoxaparin was given less than 8 h before balloon inflation, no additional dosing is needed. If the last s.c. administration was given more than 8 h before balloon inflation, an i.v. bolus of 0.3 mg/kg enoxaparin sodium should be administered.
Bivalirudin	During PPCI: 0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v. infusion of 1.75 mg/kg/h for 4 h after the procedure. In patients whose CrCl is below 30 mL/min (by Cockcroft–Gault equation), maintenance infusion should be reduced to 1 mg/kg/h.
Fondaparinux	Initial treatment: 2.5 mg/d subcutaneously. During PCI: A single bolus of UFH is recommended. Avoid if CrCl <20 mL/min.

ACS, acute coronary syndrome; ACT, activated clotting time; aPPT, activated partial thromboplastin time; b.i.d., bis in die (twice a day); CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance; DDI, drug–drug interactions; ICH, intracranial haemorrhage; i.v. intravenous; LD, loading dose; MD, maintenance dose; o.d., once a day; PPCI, primary percutaneous coronary intervention; s.c. subcutaneous; UFH, unfractionated heparin.

Σχήμα 4: Αντιθρομβωτικές αγωγές στο ACS: φαρμακολογικοί στόχοι.



ADP, adenosine diphosphate; FVIIa, Factor VIIa; FXa, Factor Xa; GP, glycoprotein; TF, tissue factor; TxA₂, thromboxane A₂; UFH, unfractionated heparin.

Τα φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα απεικονίζονται με μπλε χρώμα, ενώ αυτά μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης εμφανίζονται με κόκκινο.

5.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την οξεία φάση

5.1.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγούμενη από το στόμα

Η επιλογή του αντιαιμοπεταλιακού σχήματος θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο αιμορραγίας του ασθενή. Οι παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (high bleeding risk, HBR) έχουν αναλυθεί από το κονσορτίουμ ARC-HBR (Academic Research Consortium on high bleeding risk).⁸⁰ Η παρουσία ενός μείζονος ή δύο ελασσόνων παραγόντων κινδύνου ARC-HBR υποδηλώνει HBR.

Η θεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να ξεκινά με μια δόση φόρτισης το συντομότερο δυνατόν, ακολουθούμενη από συντηρητική αγωγή (Πίνακας 5).⁸¹ Τρέχουσες έγκριτες επιστημονικές μελέτες υποστηρίζουν μια συντηρητική δόση ασπιρίνης 75-100 mg μια φορά ημερησίως.^{82,83}

Η DAPT που περιλαμβάνει ασπιρίνη και ένα ισχυρό αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ (πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) συνιστάται ως η *default* στρατηγική DAPT για τους ασθενείς με ACS.⁸⁴ Η κλοπιδογρέλη, η οποία χαρακτηρίζεται από λιγότερο αποτελεσματική και πιο μεταβλητή αναστολή αιμοπεταλίων, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη αντενδείκνυται ή δεν είναι διαθέσιμη, ή σε ορισμένους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού ρίσκου για κίνδυνο αιμορραγίας, δηλ. ≥ 1 μείζονος ή ≥ 2 ήσσονος ARC-HBR κριτηρίων.^{28,80,85,86} Επιπρόσθετα, το ενδεχόμενο χρήσης της κλοπιδογρέλης πρέπει να εξετάζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 70 ετών).^{28,87} Η πρασουγρέλη θα πρέπει να προτιμάται έναντι της τικαγρελόρης σε ασθενείς με ACS που θα υποβληθούν σε PCI.¹

5.1.2 Χρόνος χορήγησης της δόσης φόρτισης της στοματικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Τόσο η ασπιρίνη όσο και οι αναστολείς P2Y₁₂ επιτυγχάνουν αναστολή των αιμοπεταλίων πιο γρήγορα εάν ληφθούν από το στόμα. Η προ-θεραπεία αποτελεί στρατηγική κατά την οποία ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, συνήθως ένας αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂, δίνεται πριν από την στεφανιογραφία, συνεπώς, πριν καταστεί γνωστή η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων. Ωστόσο, στα πλαίσια του ACS απουσιάζουν οι μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες δοκιμές, οι οποίες να

υποστηρίζουν μια στρατηγική καθιέρωσης της προ-θεραπείας με αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂.¹ Ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά στην προ-θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όπως π.χ. αυτοί που λαμβάνουν OAC.

Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ECS συνοψίζονται οι στρατηγικές προ-θεραπείας που έχουν συσταθεί από κλινικές δοκιμές. Ειδικότερα, σύμφωνα με τη δοκιμή ATLANTIC (The Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New STElevation Myocardial Infarction to Open the Coronary), σε ασθενείς υπό διάγνωση STEMI που θα υποβληθούν σε πρωτογενή PCI, μπορεί να εξετάζεται η προ-θεραπεία με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂.⁹ Αντιθέτως, οι δοκιμές ACCOAST³⁶ (βλ. §2.1.3) και ISAR-REACT⁵⁴⁴ (βλ. §2.1.4) δε συνιστούν τη συστηματική προ-θεραπεία με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ πριν από τη γνώση της στεφανιαίας ανατομίας σε ασθενείς υπό διάγνωση NSTEMI που αναμένεται να υποβληθούν σε επεμβατική διαδικασία σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 24 ωρών. Ωστόσο, σε ασθενείς υπό διάγνωση NSTEMI, όπου η επεμβατική διαδικασία αναμένεται να πραγματοποιηθεί σε διάστημα άνω των 24 ωρών, μπορεί να εξετάζεται η λήψη προ-θεραπείας με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο.¹ Σε όλους τους ασθενείς με ACS προς PCI που δεν έλαβαν προ-θεραπεία με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂, συνιστάται χορήγηση του με δόση φόρτισης κατά τη διάρκεια της PCI.¹

5.1.3 Ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για οποιοδήποτε επιπρόσθετο όφελος με την καθιερωμένη χρήση αναστολέων της GP IIb/IIIa σε ασθενείς με ACS προγραμματισμένους για στεφανιογραφία.¹ Παρόλα αυτά, η χρήση τους πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις *bailout* εάν υπάρχει ένδειξη φαινομένου *no-reflow* ή θρομβωτικής επιπλοκής κατά τη διάρκεια της PCI. Μια άλλη πιθανή χρήση τους είναι στο πλαίσιο υψηλού κινδύνου PCI σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προ-θεραπεία με αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂.

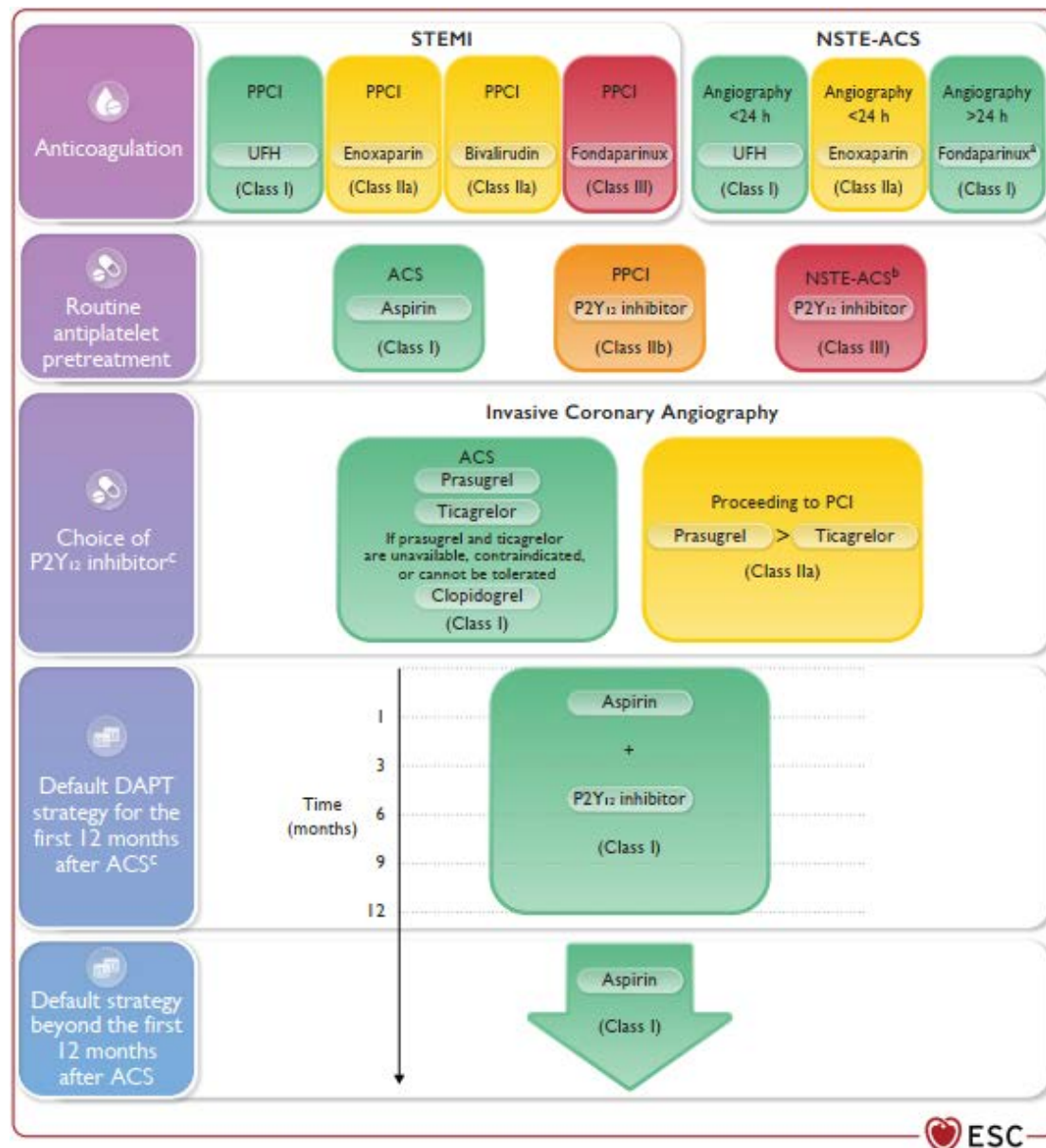
Όσον αφορά την κανγρελόρη, μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών CHAMPION (βλ. §2.2.1) έδειξε ότι το όφελος της κανγρελόρης σχετικά με σημαντικά ισχαιμικά επεισόδια αντισταθμίζεται από αύξηση σε μικρές επιπλοκές

αιμορραγίας.⁵⁷ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, το όφελος της κανγρελόρης σε σχέση με τα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία ήταν μειωμένο στη μελέτη CHAMPION PCI στην οποία οι ασθενείς έλαβαν προ-θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επίσης, τα δεδομένα για τη χρήση της σε συνδυασμό με θεραπεία με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη είναι περιορισμένα. Λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της στην πρόληψη της θρόμβωσης του στεντ κατά τη διάρκεια και μετά την επεμβατική διαδικασία σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολείς του P2Y₁₂, η λήψη της μπορεί να εξετάζεται ανά περίπτωση σε ασθενείς με ACS που δεν έχουν λάβει αναστολείς του P2Y₁₂ υποδοχέα και υποβάλλονται σε PCI, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών για τους οποίους είναι αδύνατη η παροχή φαρμάκων από το στόμα σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης.¹

5.2 Συντηρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έπειτα από επαναγγείωση

Ενώ η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας μετά την PCI δεν είναι απαραίτητη στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, δηλαδή εκείνων χωρίς ένδειξη για μακροχρόνια θεραπεία με OAC, η μετεπεμβατική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι υποχρεωτική σε ασθενείς με ACS.¹ **Μετά την PCI, ένα *default* σχήμα DAPT, αποτελούμενο από ένα ισχυρό αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ (πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) και ασπιρίνη, συνιστάται συνήθως για 12 μήνες, ανεξαρτήτως του τύπου του *stent*, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις.^{32,44,82,84,88}** Σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, η *default* διάρκεια DAPT μπορεί να μειωθεί (<12 μήνες), να παραταθεί (>12 μήνες) ή να τροποποιηθεί (αλλαγή ή αποκλιμάκωση της DAPT). Οι συνιστώμενες *default* επιλογές αντιθρομβωτικής θεραπείας για ασθενείς με ACS χωρίς ένδειξη για αντιπηκτική θεραπεία εμφανίζονται στο Σχήμα 5.¹

Σχήμα 5: Συνιστώμενα *default* σχήματα αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ACS χωρίς ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα.¹



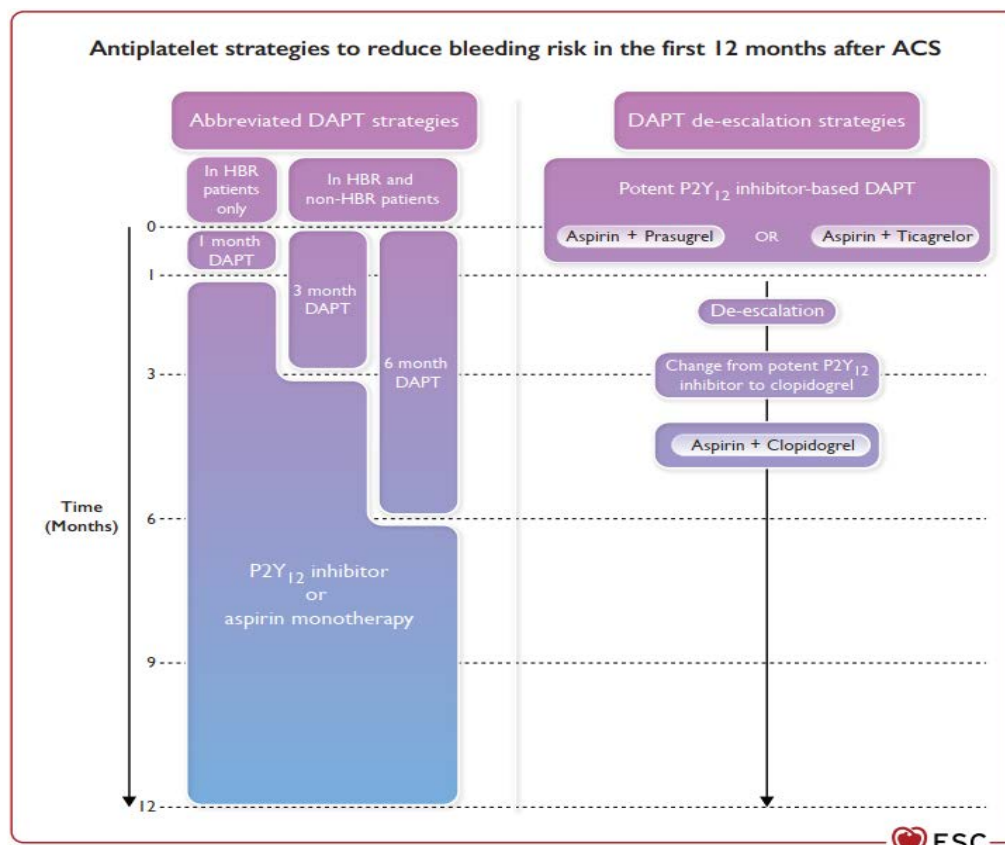
ACS, acute coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; HBR, high bleeding risk; NSTE-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; PPCI, primary percutaneous coronary intervention; UFH, unfractionated heparin.^b Προ-θεραπεία ρουτίνας με έναν αναστολέα P2Y₁₂ δε συνίσταται σε ασθενείς με NSTE-ACS για τους οποίους η ανατομία των στεφανιαίων δεν είναι γνωστή και προγραμματίζεται επεμβατική διαδικασία πριν την παρέλευση 24 ωρών. Για τους εν λόγω ασθενείς, δύναται η εξέταση λήψης προ-θεραπείας με αναστολέα P2Y₁₂ στην περίπτωση που δεν αναμένεται να προχωρήσουν σε επεμβατική διαδικασία πριν την παρέλευση 24 ωρών και δεν έχουν HBR. ^c Συνίσταται η συμμετοχή κλοπιδογρέλης σε σχήμα DAPT 12 μηνών, εάν η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη δεν διατίθενται, δεν δύναται να ανεχθούν ή αντενδείκνυνται, καθώς και σε ασθενείς με ACS μεγαλύτερους από 70 ετών.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των επιστημονικών ενδείξεων της βιβλιογραφίας, **οι εναλλακτικές στρατηγικές στη *default* θεραπεία της DAPT για 12 μήνες σε ασθενείς με ACS περιλαμβάνουν μείωση της διάρκειάς της κατά 1 ή 3-6 μήνες (αντισταθμίζοντας το ρίσκο αιμορραγίας και ισχαιμικού επεισοδίου) και αποκλιμάκωσή της μέσω κλοπιδογρέλης αντί για πρασουγρέλη/τικαγρελόρη.¹** Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι, μεγάλο μέρος των ενδείξεων των προαναφερόμενων στρατηγικών σε ασθενείς με ACS προέρχεται από δοκιμές που εστιάζονταν κυρίως σε αιμορραγικά καταληκτικά σημεία, πολλές από τις οποίες στερούνταν *non-inferiority design* και επομένως, δεν είχαν την κατάλληλη ισχύ για την ανίχνευση ενδεχόμενων σημαντικών διαφορών στα ισχαιμικά αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, οι πληθυσμοί ασθενών που συμμετείχαν στις ανωτέρω μελέτες συχνά επιλεγόταν, εξαιρώντας ή υπο-εκπροσωπώντας ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για ACS.

Οι παραπάνω περιορισμοί εξηγούν γιατί αυτές οι στρατηγικές πρέπει επί του παρόντος να θεωρούνται εναλλακτικές σε σχέση με την προεπιλεγμένη DAPT των 12 μηνών. Από πρακτικής άποψης, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως η *default* στρατηγική στον ευρύτερο πληθυσμό των ασθενών με ACS, αλλά μπορούν να ληφθούν υπόψη όταν υπάρχει συγκεκριμένο κίνητρο για τη χρήση τους. Ειδικότερα, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγιών με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισής τους ή εάν υπάρχουν άλλες συγκεκριμένες ανησυχίες σχετικά με το *default* πρωτόκολλο DAPT βασισμένο σε ισχυρούς αναστολείς του P2Y₁₂ για 12 μήνες. Αποκλιμάκωση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στις πρώτες 30 ημέρες δε συνιστάται. Παρόλα αυτά, η αποκλιμάκωσή της με αναστολείς του P2Y₁₂ υποδοχέα μπορεί να ληφθεί υπόψη ως εναλλακτική στρατηγική με την παρέλευση 30 ημερών από το ACS, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγιών. Οι στρατηγικές συντόμευσης της DAPT (ακολουθούμενες κατά προτίμηση από θεραπεία μόνο με αναστολέα του P2Y₁₂ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά από ACS) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς χωρίς συμβάν μετά από 3-6 μήνες αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, οι οποίοι δεν αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, με τη διάρκεια της DAPT να καθορίζεται από τους ισχαιμικούς και αιμορραγικούς κινδύνους του ασθενή. Για τους ασθενείς με HBR, μπορεί να εξετάζεται η θεραπεία μόνο με ασπιρίνη ή αναστολείς του P2Y₁₂ μετά από 1 μήνα DAPT. Οι εναλλακτικές στρατηγικές αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τη

μείωση του κινδύνου αιμορραγίας το πρώτο 12μηνο μετά από ACS παρατίθενται στο Σχήμα 6.¹

Σχήμα 6: Εναλλακτικές στρατηγικές αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ώστε να μειωθεί το ρίσκο αιμορραγιών τους πρώτους 12 μήνες έπειτα από ACS.¹



ACS, acute coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; HBR, high bleeding risk.

5.3 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μακράς περιόδου (>12 μηνών)

Ως *default*, DAPT αποτελούμενη από ένα ισχυρό αναστολέα P2Y₁₂ σε συνδυασμό με ασπιρίνη συνίσταται για ελάχιστο διάστημα 12 μηνών έπειτα από συμβάν ACS. Οι εξαιρέσεις περιλαμβάνουν τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση, τους ασθενείς στους οποίους είναι ενδεδειγμένη η αντιπηκτική θεραπεία, καθώς και αυτούς στους οποίους ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι για διαφορετικούς λόγους πολύ υψηλός.^{32,84,88} Έπειτα από PCI για

ACS, τα αιμορραγικά και ισχαιμικά περιστατικά μειώνονται εμφανώς με την πάροδο του χρόνου.

Βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών DAPT (Dual Antiplatelet Therapy)⁸⁹ και PEGASUS-TIMI 54 (PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction)⁹⁰, παρατεταμένος κύκλος DAPT άνω των 12 μηνών θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης και χωρίς αυξημένο κίνδυνο μείζονος ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, καθώς και σε ασθενείς με ACS που παρουσιάζουν μέτριο κίνδυνο θρόμβωσης και έχουν ανεχθεί τη DAPT χωρίς επιπλοκή αιμορραγίας (Πίνακες 6-7 και Σχήμα 7). Τονίζεται ότι, δόση τικαγρελώρας 60 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με μειωμένη αιμορραγία σε σύγκριση με δόση 90 mg δις ημερησίως, οπότε θα πρέπει να προτιμάται για εκτεταμένη θεραπεία άνω των 12 μηνών (Πίνακας 6).^{91,92} Βάσει της μελέτης COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο (62% με ιστορικό εμφράγματος),^{93,94} θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας, αποτελούμενη από μικρής δόσης ριβαροξαμπάνης (2.5 mg δις ημερησίως) σε συνδυασμό με ασπιρίνη, ως επιλογή για συντηρητική θεραπεία πέραν των 12 μηνών σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση και χωρίς αυξημένο κίνδυνο μείζονος ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, όπως επίσης, και σε ασθενείς με μετρίως αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Επιλογές επέκτασης θεραπευτικού σχήματος DAPT.

Drug	Dose	Indication	NNT (ischaemic outcomes)	NNH (bleeding outcomes)
DAT regimens for extended treatment (including aspirin 75–100 mg o.d.)				
Rivaroxaban (COMPASS trial)	2.5 mg b.i.d.	Patients with CAD or symptomatic PAD at high risk of ischaemic events	77	84
DAPT regimens for extended treatment (including aspirin 75–100 mg o.d.)				
Clopidogrel (DAPT trial)	75 mg/d	Post-MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	63	105
Prasugrel (DAPT trial)	10 mg/d (5 mg/d if body weight <60 kg or age >75 years)	Post-PCI for MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	63	105
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg b.i.d. ^a	Post-MI in patients who have tolerated DAPT for 1 year	84	81

Τα επιλεγμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανόμενης της ασπιρίνης με δόση 75–100 mg/ημέρα, για επέκταση της DAPT παρατίθενται σε αλφαβητική σειρά. Η παράμετρος NNT αναφέρεται στα πρωτογενή ισχαιμικά καταληκτικά σημεία, ενώ η NNH αναφέρεται στα πρωτογενή αιμορραγικά καταληκτικά σημεία των αντίστοιχων δοκιμών. Οι αριθμοί NNT και NNH από τη δοκιμή DAPT παρατίθενται αθροιστικά για την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη.b.i.d., *bis in die* (twice a day); CAD, coronary artery disease; COMPASS, Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies;^{93,94} DAPT, dual antiplatelet therapy;⁸⁹ DAT, dual antithrombotic therapy; MI, myocardial infarction; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; o.d., once a day; PAD, peripheral arterial disease; PCI, percutaneous coronary intervention; PEGASUS-TIMI 54, Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54⁹⁰.

^aΔόση τικαγρελώρας 60 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με μειωμένη αιμορραγία σε σύγκριση με δόση 90 mg δις ημερησίως, οπότε θα πρέπει να προτιμάται για εκτεταμένη θεραπεία άνω των 12 μηνών.

Πίνακας 7: Κριτήρια κινδύνου για εκτεταμένη θεραπεία με δεύτερο αντιθρομβωτικό φάρμακο.

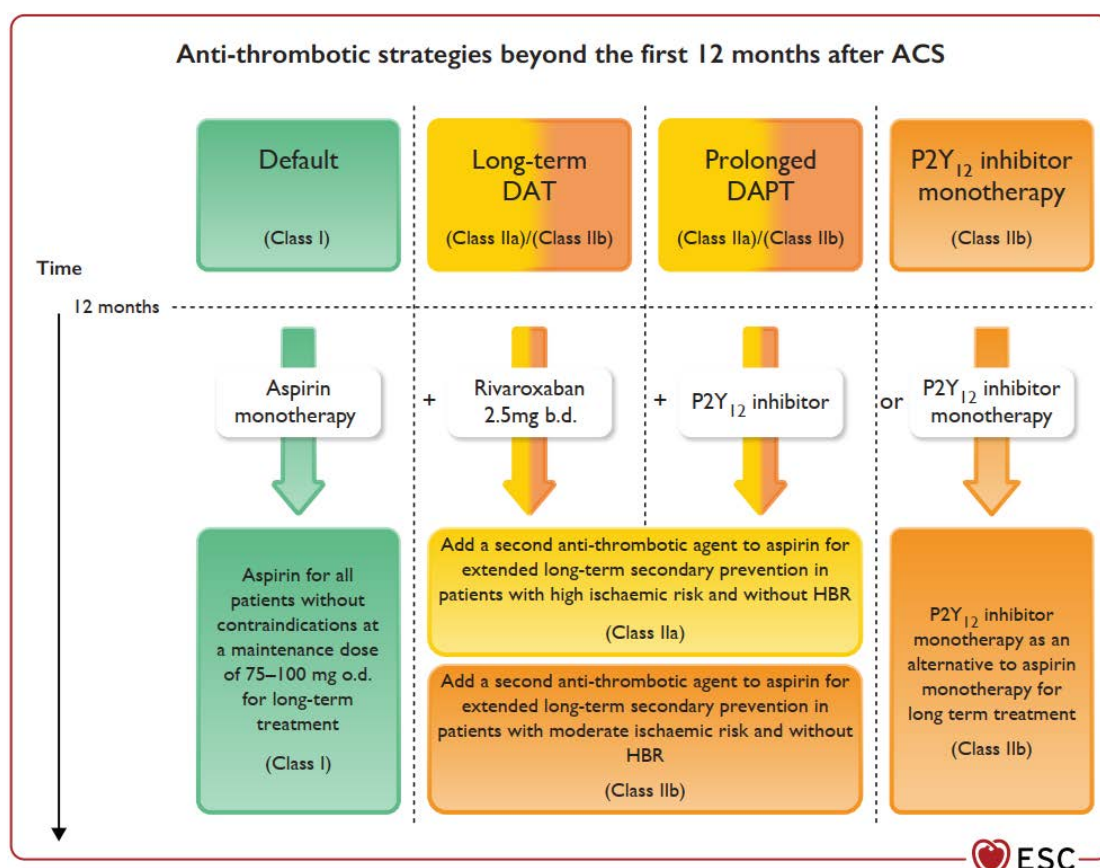
High thrombotic risk (Class IIa)	Moderate thrombotic risk (Class IIb)
Complex CAD and at least one criterion	Non-complex CAD and at least one criterion
Risk enhancers	
Diabetes mellitus requiring medication History of recurrent MI Any multivessel CAD Premature (<45 years) or accelerated (new lesion within a 2-year timeframe) CAD Concomitant systemic inflammatory disease (e.g. human immunodeficiency virus, systemic lupus erythematosus, chronic arthritis) Polyvascular disease (CAD plus PAD) CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²	Diabetes mellitus requiring medication History of recurrent MI Polyvascular disease (CAD plus PAD) CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²
Technical aspects	
At least three stents implanted At least three lesions treated Total stent length >60 mm History of complex revascularization (left main, bifurcation stenting with ≥2 stents implanted, chronic total occlusion, stenting of last patent vessel) History of stent thrombosis on antiplatelet treatment	

CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease.

Σύμφωνα με τις συστάσεις των οδηγιών, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο κατηγοριοποιούνται σε δύο διαφορετικές ομάδες κινδύνου (υψηλός έναντι μέτριας αύξησης θρομβωτικού ή ισχαιμικού κινδύνου). Η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε περίπλοκη έναντι μη περίπλοκη στεφανιαία νόσο βασίζεται στην εξατομικευμένη κλινική κρίση λαμβάνοντας υπόψη το καρδιαγγειακό ιστορικό του ασθενή και/ή την ανατομία των στεφανιαίων. Η επιλογή και η σύνθεση των παραγόντων που ενισχύουν τον κίνδυνο βασίζονται στα συνδυασμένα αποδεικτικά στοιχεία κλινικών δοκιμών για

την επεκτατική αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε δεδομένα από σχετικά μητρώα.⁹¹

Σχήμα 7: Στρατηγικές παράτασης αντιθρομβωτικής θεραπείας πέραν των αρχικών 12 μηνών έπειτα από ACS.



ACS, acute coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; DAT, dual antithrombotic therapy; HBR, high bleeding risk; MD, maintenance dose; o.d., once a day.

5.4 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που χρειάζονται OAC

5.4.1 Ασθενείς με ACS που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή

Σε ένα 6–8% των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI, ενδείκνυται η μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας. Διακοπή της μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής και γεφύρωση παρεντερικώς με αντιπηκτικά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση

των θρομβο-εμβολικών επεισοδίων και αιμορραγιών.⁹⁵⁻⁹⁷ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, δεν έχει καταστεί γνωστό εάν είναι ασφαλέστερο να λάβει χώρα γεφύρωση NOACs με παρεντερικά αντιπηκτικά ή να συνεχιστούν τα NOACs χωρίς γεφύρωση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν NOACs, δε χρειάζεται χορήγηση αντιπηκτικού παρεντερικά εάν ο Διεθνής Δείκτης Εξομάλυνσης (INR, International Normalized Ratio) είναι μεγαλύτερος του 2.5.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Στρατηγικές μείωσης επιπλοκών σχετικών με PCI σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα αντιπηκτικά παρατίθενται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Προτεινόμενες ενέργειες μείωσης αιμορραγικού ρίσκου σχετιζόμενου με PCI.

• Anticoagulant doses adjusted to body weight and renal function, especially in women and older patients
• Radial artery approach as default vascular access
• Proton pump inhibitors in patients on dual antiplatelet therapy at higher-than-average risk of gastrointestinal bleeds (i.e. history of gastrointestinal ulcer/haemorrhage, anticoagulant therapy, chronic non-steroidal anti-inflammatory drug/corticosteroid use), or two or more of: (a) Age ≥ 65 years (b) Dyspepsia (c) Gastro-oesophageal reflux disease (d) <i>Helicobacter pylori</i> infection (e) Chronic alcohol use
• In patients on OAC: (a) PCI performed without interruption of VKAs or NOACs (b) In patients on VKAs, do not administer UFH if INR >2.5 (c) In patients on NOACs, regardless of the timing of the last administration of NOACs, add low-dose parenteral anticoagulation (e.g. enoxaparin 0.5 mg/kg i.v. or UFH 60 IU/kg)
• Aspirin is indicated but avoid pre-treatment with P2Y₁₂ receptor inhibitors
• GP IIb/IIIa receptor inhibitors only for bailout or peri-procedural complications

GP, glycoprotein; INR, international normalized ratio; i.v., intravenous; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulation/anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist.

Σε ασθενείς με ACS, η ενδεικτική θεραπεία με OAC θα πρέπει να επανεκτιμηθεί και να συνεχιστεί μόνο εάν υπάρχει αναγκαία ένδειξη, π.χ. παροξυσμική, επίμονη ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή με CHA₂DS₂-VAS_c [Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack, Vascular disease] σκορ ≥ 1 στους άντρες και ≥ 2 στις γυναίκες, μηχανική καρδιακή βαλβίδα ή ιστορικό υποτροπιάζουσας ή χωρίς αίτιο προκλητής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Αν και έχουν δοκιμαστεί στη

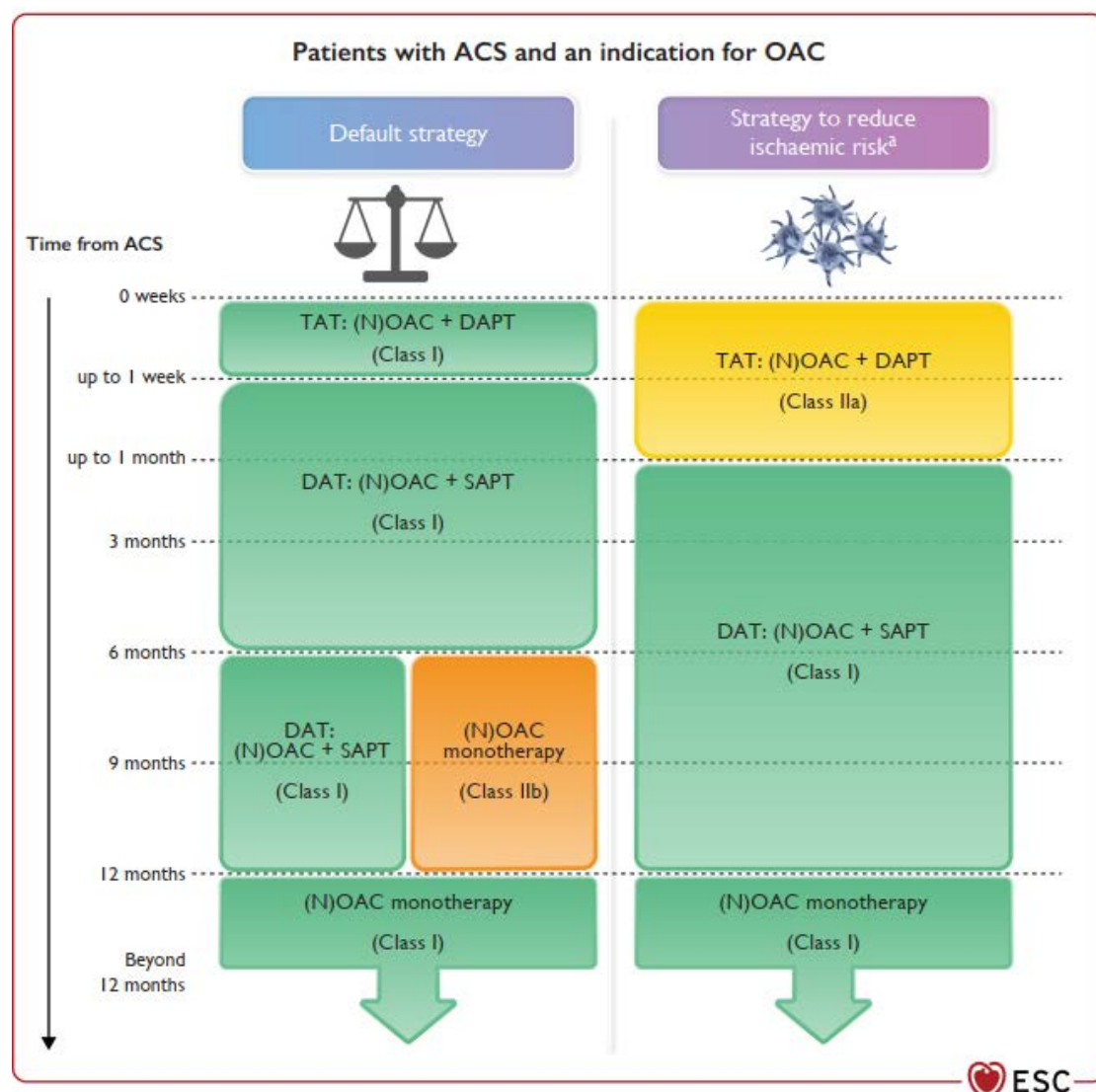
μειονότητα των ασθενών στις σημαντικότερες τυχαιοποιημένα κλινικά δοκιμές (RCTs, randomized clinical trials), λόγω της έλλειψης αξιόπιστων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν συνιστάται η χρήση πρασουγρέλης ή τικαγρελόρης ως μέρος της θεραπείας τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η ένταση του OAC πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, έχοντας ως στόχο ο δείκτης INR να είναι 2.0–2.5 σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης-K (εκτός αυτών με μηχανική εμφύτευση μιτροειδούς βαλβίδας).¹

Γενικά, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χωρίς μηχανικές εμφυτεύσεις βαλβίδων ή μέτρια έως σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, οι μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση των NOACs αντί των VKAs καθώς μειώνουν τον κίνδυνο αιμορραγιών. Διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με NOAC στη συνιστώμενη δόση για πρόληψη εγκεφαλικού και ένα αντιαιμοπεταλιακό (προτιμητέα η κλοπιδογρέλη που χρησιμοποιήθηκε σε άνω του 90% των ασθενών στις σημαντικότερες RCTs) συνίσταται ως *default* στρατηγική για ένα διάστημα έως 12 μήνες έπειτα από μια βδομάδα τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας με NOAC και DAPT αποτελούμενη από ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (Σχήμα 8). Η διάρκεια μιας εβδομάδας τριπλής θεραπείας βασίζεται στην αριθμητικά μέση διάρκεια θεραπείας της μελέτης AUGUSTUS.¹⁰¹ Σε αντίθεση με τη *default* στρατηγική, η διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία μπορεί να συντομευθεί σε 6 μήνες αποσύροντας τα αντιαιμοπεταλιακά σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως για παράδειγμα σε αυτούς με πολλαπλούς παράγοντες HBR. Σε ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο ή άλλα ανατομικά/διαδικαστικά χαρακτηριστικά υπερισχύοντα του κινδύνου αιμορραγίας, η τριπλή θεραπεία θα πρέπει να παραταθεί έως και 1 μήνα, ακολουθούμενη από διπλή θεραπεία έως και 12 μήνες.¹ Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση OAC με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη ως διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από ACS και/ή PCI ως εναλλακτική λύση στην τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. Ειδικότερα, η τικαγρελόρη χρησιμοποιήθηκε σε 5–12% και η πρασουγρέλη σε 1–2% των ασθενών αντίστοιχα, στις τέσσερις κομβικές RCTs.^{96,102-104} Στους ασθενείς που το ACS είναι διαχειρίσιμο ιατρικά, τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη διπλή έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας, με ένα μόνο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (συνήθως κλοπιδογρέλη) για τουλάχιστον 6 μήνες.¹⁰⁵ Στη μελέτη AUGUSTUS, περίπου το 24% των συμμετεχόντων ασθενών είχαν διαγνωστεί με ιατρικά διαχειριζόμενο ACS.¹⁰⁵ Σε αυτούς τους ασθενείς, η απιξαμπάνη μείωσε σημαντικά τα επεισόδια αιμορραγίας σε σύγκριση με ένα VKA,

ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο θάνατο ή στα ισχαιμικά επεισόδια. Η χρήση της ασπιρίνης, σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο, οδήγησε σε περισσότερα επεισόδια αιμορραγίας, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο θάνατο, τη νοσηλεία ή τα ισχαιμικά επεισόδια.¹⁰⁵

Όσον αφορά την περίοδο μετά από 12 μήνες από το ACS, δύο ερευνητικές μελέτες υποστηρίζουν τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συνέχιση της θεραπείας με λήψη μόνο ενός αντιπηκτικού φαρμάκου στους περισσότερους ασθενείς.^{106,107}

Σχήμα 8: Αντιαιμοπεταλιακά σχήματα για ασθενείς με ACS και ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής.



ACS, acute coronary syndrome; ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; DAPT, dual antiplatelet therapy; DAT, dual antithrombotic therapy; NOAC, non-vitamin K antagonist

oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulation/anticoagulant; SAPT, single antiplatelet therapy; TAT, triple antithrombotic therapy; VKA, vitamin K antagonist.

5.4.2 Ασθενείς που χρειάζονται ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) ή θα υποβληθούν σε επέμβαση CABG (coronary artery bypass graft)

Σε ασθενείς όπου η λήψη VKA επιβάλλεται, π.χ. ασθενείς με προσθετικές μηχανικές βαλβίδες, διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με VKA και ένα αντιαιμοπεταλιακό (κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη) ενδείκνυται έπειτα από περίοδο μιας εβδομάδας τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.¹⁰⁸ Δικτυακή μετα-ανάλυση αναφέρει ότι, διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία (VKA συν κλοπιδογρέλη) συγκρινόμενη με τριπλή θεραπεία, αποτελούμενη από VKA συν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, σχετίστηκε με τάση προς μείωση των σοβαρών αιμορραγιών TIMI, χωρίς σημαντική διαφορά στα περιστατικά με MACE.¹⁰⁹

Σε ασθενείς με ACS προς επέμβαση CABG με καθιερωμένη ένδειξη για OAC, η αντιπηκτική θεραπεία σε συνδυασμό με ένα αντιαιμοπεταλιακό θα πρέπει να συνεχιστεί μετά την επέμβαση το συντομότερο δυνατόν, ενώ θα πρέπει να αποφευχθεί η τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία.¹

5.4.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς χωρίς επαναιμάτωση

Οι ασθενείς με τελική διάγνωση ACS χωρίς επαναιμάτωση θα πρέπει να λαμβάνουν έναν αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ συν την ασπιρίνη, αγωγή διατηρούμενη για 12 μήνες εκτός αν υπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας.¹ Μεταξύ των ασθενών με ιατρικά διαχειρίσιμο ACS χωρίς επαναιμάτωση, η συνδυασμένη χρήση ασπιρίνης και τικαγρελόρης έως και 12 μήνες αποδείχτηκε ωφελιμότερη σε σύγκριση με την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη.^{84,110} Η συνδυασμένη χρήση ασπιρίνης και πρασουγρελόρης έχει επίσης αποδειχθεί προτιμητέα έναντι της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης, εάν πραγματοποιήθηκε στεφανιογραφία και επιβεβαιώθηκε στεφανιαία νόσος.^{32,111} Ως εκ τούτου, μια θεραπεία DAPT βασισόμενη σε έναν ισχυρό αναστολέα P2Y₁₂ αποτελεί λογική επιλογή για ασθενείς με τελική

διάγνωση ACS χωρίς επαναμαιμάτωση, εκτός και αν επικρατήσουν ανησυχίες για κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. βάσει των κριτηρίων ARC-HBR).^{84,110} Ένα σχήμα DAPT βασισμένο σε κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δύναται να παρέχει κλινικό όφελος μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ACS.^{28,112}

6. Εισαγωγικά στοιχεία

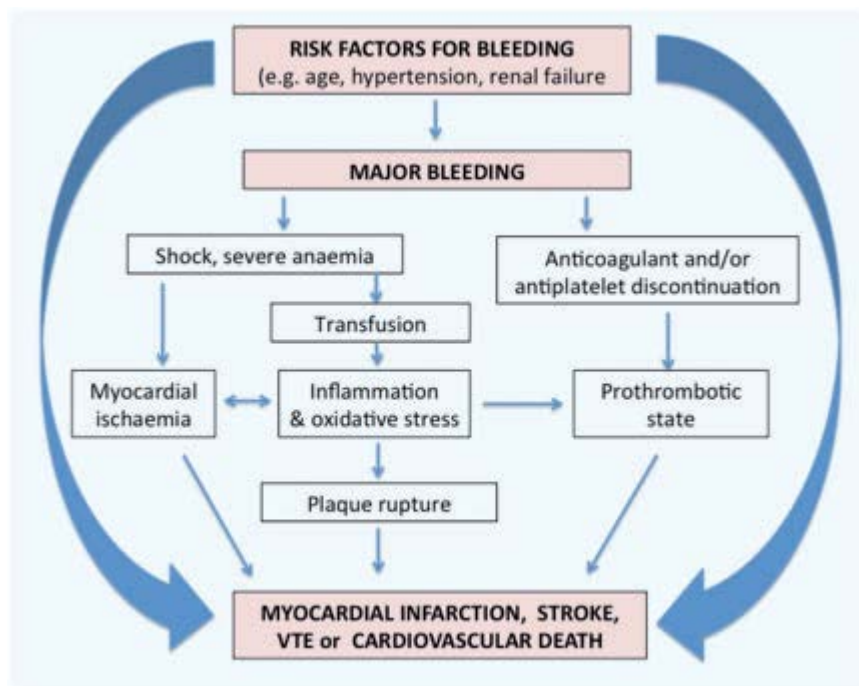
6.1 Διαχείριση αντιθρομβωτικής θεραπείας έπειτα από αιμορραγία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η αιμορραγία είναι μια συχνή επιπλοκή κατά τη διαχείριση ασθενών με νόσο των στεφανιαίων, ιδιαίτερα εκείνων που παρουσιάζουν επεισόδια ACS. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από 1% έως 8% σε ασθενείς με ACS εντός 30 ημερών.^{32,113-116} Μελέτες παρατήρησης υπέδειξαν ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι ακόμα υψηλότερος.¹¹⁷ Η σοβαρή αιμορραγία σχετίζεται με μετέπειτα αύξηση τόσο στη σύντομη όσο και στη μακροπρόθεσμη θνητότητα.¹¹⁷⁻¹²² Ακόμα και η ελάχιστη αιμορραγία μπορεί να έχει προγνωστική σημασία, καθώς συχνά οδηγεί σε διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας.^{123,124}

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της σχέσης μεταξύ σοβαρής αιμορραγίας και αυξημένης θνησιμότητας (Σχήμα 8). Η επικάλυψη στους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία και ισχαιμικά συμβάντα σημαίνει ότι, οι ασθενείς που είναι πιθανότερο να υποστούν επιπλοκές αιμορραγίας από την αντιθρομβωτική θεραπεία τείνουν, επίσης, να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων.¹²⁵ Η διακοπή των αντιθρομβωτικών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο ρυθμό θρομβωτικών συμβάντων λόγω της προοδευτικής ανάκτησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και της δραστηριότητας πήξης.^{126,127} Επιπλέον, η αιμορραγία μπορεί να προκαλέσει προθρομβωτικές αντιδράσεις πέρα από εκείνες που σχετίζονται με τη διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας.^{128,129} Είναι προφανές ότι, αντισταθμίζοντας το ρίσκο μεταξύ του κινδύνου περαιτέρω αιμορραγίας με ενδεχόμενα θανατηφόρα περιστατικά θρόμβωσης, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό για τις αποφάσεις σχετικά με το αν και πότε θα επανεκκινήσει η αντιθρομβωτική θεραπεία μετά την αιμορραγία.

Σχήμα 8: Υποθετικοί μηχανισμοί σύνδεσης αιμορραγίας με περιστατικά θρόμβωσης και θάνατο. Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία αποτελούν, επίσης,

παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου (μεγάλα βέλη). VTE, venous thromboembolism.



6.2 Μελέτες

6.2.1 Halvorsen et al.¹³⁰

Παρόλο που έχουν δημοσιευτεί αρκετές συστάσεις διαπραγματευόμενες με την οξεία διαχείριση της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή,¹³¹⁻¹³³ η ανάγκη για καθοδήγηση όσον αφορά το πώς να διαχειριστούμε την εν λόγω θεραπεία μετά την εμφάνιση αιμορραγίας παραμένει ανικανοποίητη. Οι ασθενείς με πρόσφατη αιμορραγία έχουν εξαιρεθεί από τις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Αναμένοντας τη συσσώρευση παρατηρησιακών και τυχαιοποιημένων δεδομένων, η μελέτη των Halvorsen et al.¹³⁰ προσφέρει μια ευρωπαϊκή προοπτική για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά την αιμορραγία σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και/ή κολπική μαρμαρυγή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που πρέπει να διακοπούν, ποια πρέπει να επανεκκινηθούν, και πότε. Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικότερα σημεία της προαναφερόμενης μελέτης. Στους κάτωθι Πίνακες 9 και 10 παρατίθενται οι ορισμοί, σύμφωνα με τους ανωτέρω μελετητές, των κινδύνων

θρόμβωσης και αιμορραγίας ασθενών με στεφανιαία νόσο στους οποίες προκλήθηκε αιμορραγία.

Πίνακας 9: Κατηγοριοποίηση κινδύνου θρόμβωσης.

Risk category	Risk of athero-thrombotic events (stable CAD, ACS or after PCI)	Risk of cardio-embolic events (AF or mechanical valves)
Very high	ACS or PCI with newer generation DES <8 days BVS <30 days	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥6 Mechanical mitral valves Cardiac assist devices.
High	ACS or PCI with newer generation DES 8–30 days ago. BVS 1–12 months ago	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 4–5 Mechanical aortic valves (bileaflet)
Moderate	ACS or PCI with newer generation DES 1–12 months ago	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 2–3
Low-to-moderate	Stable CAD (>12 months after ACS or PCI with newer generation DES), but complex cases (left main, bifurcations, recurrent ACS)	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 (male) or 2 (female)
Low	Stable CAD (>12 months after ACS or PCI with newer generation DES) without additional risk factors	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 (male) or 1 (female)

ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; BVS, biovascular scaffolds; CAD, coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc, Cardiac failure, Hypertension, Age 75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)—Vascular disease, Age 65–74, Sex category; DES, drug eluting stent; PCI, percutaneous coronary intervention.

Πίνακας 10: Κατηγοριοποίηση κινδύνου επανεμφανιζόμενης αιμορραγίας.

Risk category	Bleeding source and severity	Clinical setting	Patients clinical risk factors for bleeding
Very high	Intracranial bleeding where no treatment is possible or effective. Life-threatening extracranial bleeding where the source is either not identified or identified but not treated effectively	No precipitating or reversible factor identified (e.g. trauma, invasive procedure, hypertension, drug overdosing) Cessation of antithrombotic therapy discouraged because of very high-thrombotic risk, e.g. mechanical heart valve	HAS-BLED ≥ 5
High	Major extracranial bleeding where the source is identified but not treated effectively.	No reversible factor identified. Cessation of antithrombotic therapy discouraged because of very high thrombotic risk.	HAS-BLED 3–4
Moderate	Intracranial bleeding where cause of bleeding and relevant risk factors have been treated. Extracranial major bleeding where the source has been identified and treated effectively.		HAS-BLED = 2
Low-to-moderate	Extracranial minor bleeding	Bleeding caused by antithrombotic drugs which can be discontinued	HAS BLED = 1
Low	Extracranial minimal bleeding	Bleeding caused by antithrombotic drugs which can be discontinued	HAS BLED = 0

Ασθενής εμπίπτει στη χαμηλή κατηγορία κινδύνου επαναλαμβανόμενης αιμορραγίας, όταν η πηγή/σοβαρότητα της αιμορραγίας, η κλινική κατάσταση, καθώς και οι παράγοντες κινδύνου του ασθενή για αιμορραγία είναι χαμηλοί. Εμπίπτει στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, όταν είναι υψηλός ένας παράγοντας κινδύνου. HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65), Drugs/alcohol concomitantly; PCI, percutaneous coronary intervention.

Η συνύπαρξη πολύ υψηλού θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου σε έναν ασθενή με αιμορραγία αποτελεί μια από τις πιο δύσκολες αποφάσεις για θεραπεία. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου θρομβωτικού επεισοδίου έπειτα από πρόωρη διακοπή αντιθρομβωτικής αγωγής, οι προαναφερόμενοι ερευνητές συμφώνησαν να ληφθεί υπόψη η επανέναρξη της στοματικής αντιθρομβωτικής θεραπείας σε όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει σαφής ένδειξη, ακόμη και σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας, εφόσον, προφανώς, δεν είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Όταν ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος από αυτόν επανεμφάνισης αιμορραγίας βάσει των ανωτέρω Πινάκων, συνίσταται συνέχιση της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Όταν ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι σε ισορροπία με τον κίνδυνο αιμορραγίας, προτείνεται σύντομη ή προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Τέλος, όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας υπερέχει του θρομβωτικού κινδύνου, προτείνεται να ληφθεί υπόψη, ανά περίπτωση, η μείωση του αριθμού και/ή της δόσης του/των αντιθρομβωτικού/αντιθρομβωτικών φαρμάκου/φαρμάκων.

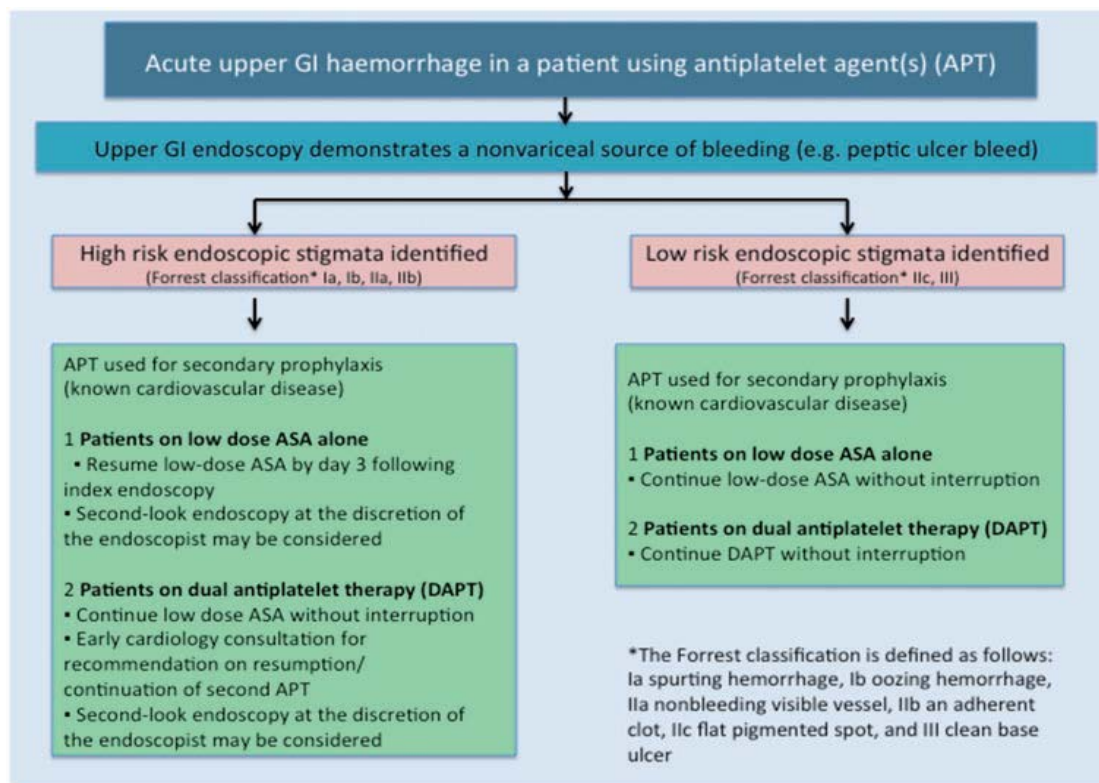
Στην περίπτωση αιμορραγίας εκτός εγκεφάλου, οι ερευνητές κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:¹³⁰

- i. Για ασθενείς με υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης (Πίνακας 9: ACS ή PCI με στεντ εντός των 30 ημερών) που αντιμετωπίζουν μικρή ή μεγάλη αιμορραγία, προτείνεται η συνέχιση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης χωρίς διακοπή. Η επανεκκίνηση του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το συντομότερο δυνατό μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς.
- ii. Για ασθενείς με μέτριο κίνδυνο θρόμβωσης [Πίνακας 9: ACS ή PCI με δεύτερης γενιάς DES (drug-eluting stents) προ 1–12 μηνών] που αντιμετωπίζουν μικρή ή μεγάλη αιμορραγία, προτείνεται η επανάληψη της θεραπείας με χαμηλής δόσης ασπιρίνη μόλις ελεγχθεί η αιμορραγία, κατά προτίμηση εντός 3 ημερών. Η επανεκκίνηση ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού φαρμάκου θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, αν ο κίνδυνος θρόμβωσης υπερβαίνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της αιμορραγίας. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αιμορραγία ενώ λαμβάνουν DAPT εντός 3 μηνών από την τοποθέτηση νέας γενιάς DES, προτείνεται η επανάληψη του DAPT έως 3 μήνες. Αν οι ασθενείς αναπτύξουν αιμορραγία περισσότερο από 3 μήνες μετά την εγκατάσταση νέας γενιάς DES και παραμένουν σε κίνδυνο επανεμφάνισης της αιμορραγίας, προτείνεται η επανάληψη μόνο ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα (είτε ασπιρίνης είτε κλοπιδογρέλης).
- iii. Σε ασθενείς με αιμορραγία μετά την τοποθέτηση BVS (bioresorbable vascular scaffolds), η DAPT μπορεί να είναι απαραίτητη έως και 12 μήνες μετά την τοποθέτηση.
- iv. Η κλοπιδογρέλη, ως λιγότερη αποτελεσματική, αλλά και με τάση για μικρότερα ποσοστά αιμορραγιών, δύναται να χρησιμοποιηθεί ως επιλεχθέντας P2Y₁₂ αναστολέας έπειτα από προκαλούμενη αιμορραγία με πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη. Η διάρκεια της επίδρασης της πρασουγρέλης (7-10 ημέρες) ή της τικαγρελόρης (3-5 ημέρες) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την απόφαση του πότε θα επανεκκινήσει η χορήγηση αναστολέων P2Y₁₂ σε αυτούς τους ασθενείς.
- v. Σε ασθενείς που λαμβάνουν βοραπαξάρη (vorapaxar) και εμφανίζουν μείζονα αιμορραγία, προτείνεται η μόνιμη διακοπή του.
- vi. Σε ασθενείς με ιατρικά διαχειρίσιμο ACS που εμφανίζουν μείζονα αιμορραγία κατά τη διάρκεια της DAPT, μπορεί να ληφθεί υπόψη θεραπεία μόνο με ένα

αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη κινδύνου θρόμβωσης του στεντ.

- vii. Για τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ή ACS που αναπτύσσουν μη φλεβική αιμορραγία στο ανώτερο πεπτικό, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (μονή ή διπλή) μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή, εάν η ενδοσκόπηση δείξει χαμηλού κινδύνου ενδείξεις αιμορραγίας (Σχήμα 9). Εάν αναγνωριστούν υψηλού κινδύνου ενδείξεις αιμορραγίας που ελέγχθηκε μέσω επεμβατικής ενδοσκόπησης, δύναται η επανεκκίνηση με ασπιρίνη εντός 3 ημερών.
- viii. Εάν αναγνωριστούν υψηλού κινδύνου ενδείξεις αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν DAPT, η επανέναρξη του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου θα πρέπει να πραγματοποιηθεί υπό εξατομικευμένη βάση, αφού αντισταθμισθεί προσεκτικά ο κίνδυνος θρόμβωσης με τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- ix. Συστήνεται η λήψη ενός αναστολέα της πρωτεϊνικής αντλίας (PPI, proton pump inhibitor) σε όλες τις περιπτώσεις ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας. Ο PPI θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν DAPT και παρουσιάζουν υψηλότερο από τον μέσο κίνδυνο γαστρεντερικών αιμορραγιών. Παρόλο που η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ των PPI (ειδικά της ομεπραζόλης) και της κλοπιδογρέλης μέχρι σήμερα δεν έχει συσχετιστεί με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα, προτιμάται η χρήση PPI με ασθενέστερο αναστολέα του CYP2C19 (π.χ. παντοπραζόλη).

Σχήμα 9: Αλγόριθμος διαχείρισης ασθενών με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.



APT, antiplatelet therapy; ASA, aspirin; DAPT, dual antiplatelet therapy; GI, gastrointestinal.

Στην περίπτωση ασθενών που θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή από το στόμα και συμβεί αιμορραγία εκτός εγκεφάλου, οι ερευνητές συστήνουν τα εξής:¹³⁰

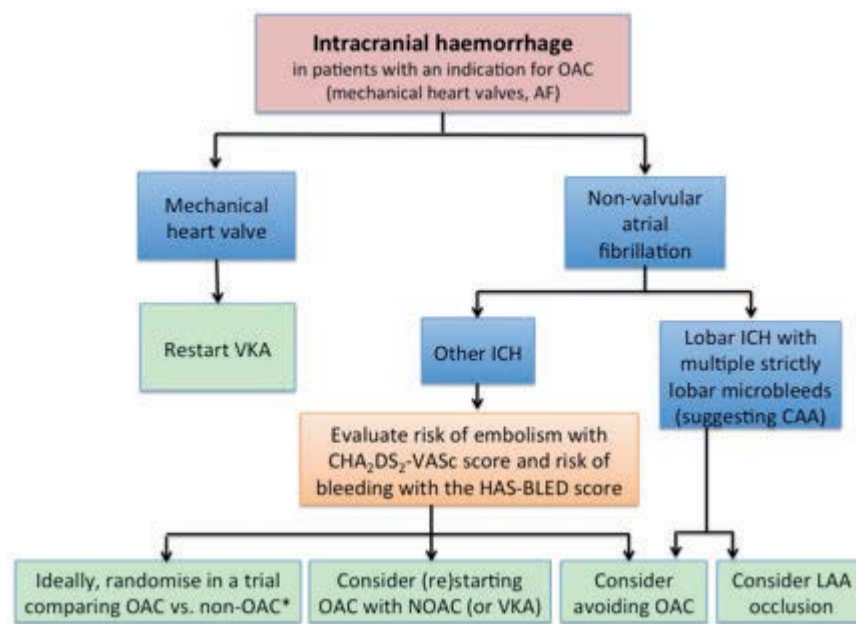
- i. Όταν ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε PCI και πάσχουν από μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή αναπτύξουν αιμορραγία κατά τη διάρκεια τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, προτείνεται η διακοπή είτε της ασπιρίνης είτε της κλοπιδογρέλης (η τελευταία όχι εντός του πρώτου μήνα μετά την τοποθέτηση του στεντ). Για το OAC, προτείνεται στόχος INR 2.0–2.5 με VKA και τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση όσον αφορά τα NOACs για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου.
- ii. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν μείζονα αιμορραγία κατά τη διπλή θεραπεία (OAC συν αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο), δύναται η διακοπή του αντιαιμοπεταλιακού πριν την παρέλευση ενός έτους.
- iii. Προτείνεται η χρήση DAPT χωρίς OAC για 1 έτος μετά το ACS/PCI, όταν ένας ασθενής με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού

επεισοδίου (CHA₂DS₂-VAS_c σκορ 1 για άνδρες και 2 για γυναίκες) αναπτύσσει αιμορραγία κατά την τριπλή ή διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία.

Περίπου το 0.2–0.6% των ασθενών με ACS αναπτύσσουν ετησίως εγκεφαλική αιμορραγία ενώ λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.¹³⁴ Στην περίπτωση της λήψης αντιπηκτικής αγωγής έπειτα από εγκεφαλική αιμορραγία, οι Halvorsen et al.¹³⁰ προτείνουν τα εξής:

- i. Εάν και πότε θα επαναληφθεί η λήψη OAC μετά από εγκεφαλική αιμορραγία πρέπει να αποφασιστεί εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, ανάλογα με τον κίνδυνο θρόμβωσης και τον κίνδυνο επανεμφάνισης της αιμορραγίας (Σχήμα 10). Απαιτείται στενή συνεργασία μεταξύ νευρολόγων και καρδιολόγων για την ορθή λήψη αποφάσεων.
- ii. Σε περιπτώσεις απουσίας μηχανικών βαλβίδων, τα NOACs δύναται να προτιμούνται έναντι της βαρφαρίνης (warfarin) μετά από εγκεφαλική αιμορραγία, λαμβάνοντας υπόψη τη μικρότερη συχνότητα της εγκεφαλικής αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή κατά την τρίτη φάση κλινικών δοκιμών, αλλά η επιβεβαίωσή της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας τους ακόμη αναμένεται. Εάν επιλεγεί ένα από τα NOACs, θα πρέπει να προτιμηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή. Η νεφρική λειτουργία, το σωματικό βάρος, η ηλικία, καθώς και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων πρέπει να ληφθούν προσεκτικά υπόψη προς αποφυγή υπερδοσολογίας.

Σχήμα 10: Διάγραμμα ροής για την έναρξη ή την επανέναρξη λήψης αντιπηκτικού από το στόμα έπειτα από εγκεφαλική αιμορραγία.



AF, atrial fibrillation; CAA, cerebral amyloid angiopathy; ICH, intracranial haemorrhage; LAA, left atrial appendage; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; OAC, oral anticoagulation; VKA, vitamin K antagonist.

*Non-OAC = any strategy that does not involve oral anticoagulation (i.e. no antithrombotic at all; antiplatelet agent(s); LAA occlusion etc).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι, οι προαναφερόμενοι ερευνητές¹³⁰ δεν παραθέτουν συστάσεις για το εάν πρέπει να διακοπεί οριστικά ή να επαναληφθεί η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έπειτα από εγκεφαλική αιμορραγία λόγω πρόσφατων περιορισμένων αποδεικτικών στοιχείων. Μεταγενέστερα της εργασίας τους δημοσιεύτηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη RESTART (**Restart or Stop Antithrombotics Randomised Trial**) στην οποία εκτιμάται η επίδραση της αντιθρομβωτικής θεραπείας στην επανεμφάνιση της εγκεφαλικής αιμορραγίας και εάν ο εν λόγω κίνδυνος δύναται να υπερβεί οποιαδήποτε μείωση των αποφρακτικών αγγειακών επεισοδίων.¹³⁵

6.2.2 RESTART¹³⁵

Η RESTART ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, τυφλή, παράλληλων ομάδων κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 122 νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. Συμμετείχαν ενήλικοι (≥ 18 ετών) ασθενείς που λάμβαναν αντιθρομβωτική (αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική) θεραπεία για την πρόληψη αποφρακτικής αγγειακής νόσου. Όταν ανέπτυσαν εγκεφαλική αιμορραγία, διέκοπταν την αντιθρομβωτική θεραπεία και επέζησαν για 24 ώρες. Οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν έως 5 χρόνια για την επανεμφάνιση συμπτωματικής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Αναλύθηκαν τα δεδομένα από όλους τους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox, προσαρμοσμένο για τις συμμεταβλητές ελαχιστοποίησης.

Ανάμεσα στις 22 Μαΐου 2013 και 31 Μαΐου 2018, συμμετείχαν 537 συμμετέχοντες με αριθμητικό μέσο 76 ημερών (interquartile ratio, IQR 29–146) μετά την έναρξη της εγκεφαλικής αιμορραγίας, εκ των οποίων 268 ξεκίνησαν και 269 (ένας αποσύρθηκε) απέφυγαν τη θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για ένα διάστημα με αριθμητικό μέσο 2 ετών (IQR [1–3]; πληρότητα 99.3 %).

Οι 12 (4%) από τους 268 συμμετέχοντες, υποβληθέντες σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, επανεμφάνισαν εγκεφαλική αιμορραγία, συγκρινόμενοι με 29 (9%) εκ των 268 συμμετεχόντων που απέφυγαν την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (προσαρμοσμένο πηλίκo κινδύνου 0.51 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.25-1.03]; $p=0.06$). 18(7%) εκ των υποβληθέντων συμμετεχόντων σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, εμφάνισαν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, συγκρινόμενοι με τους 25 (9%) εκ των συμμετεχόντων που απέφυγαν τη θεραπεία (προσαρμοσμένο πηλίκo κινδύνου 0.71 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.39-1.30]; $p=0.27$). 39 (15%) εκ των συμμετεχόντων σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, εμφάνισαν μείζονα αποφρακτικά αγγειακά επεισόδια, συγκρινόμενοι με τους 38 (14%) εκ των συμμετεχόντων που απέφυγαν τη θεραπεία (προσαρμοσμένο πηλίκo κινδύνου 1.02 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.65-1.60]; $p=0.92$). Συννορίζοντας, οι συμμετέχοντες που ξεκίνησαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία εμφάνισαν αναλογικά (αλλά όχι στατιστικά) λιγότερες επαναλαμβανόμενες εγκεφαλικές αιμορραγίες, λιγότερα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, και παρόμοιο αριθμό σοβαρών αποφρακτικών αγγειακών επεισοδίων, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που απέφυγαν τη θεραπεία.

Τα ανωτέρω ευρήματα της RESTART παρέχουν διαβεβαίωση σχετικά με την ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έπειτα από εγκεφαλική αιμορραγία που

συνέβη κατά τη λήψη αντιθρομβωτικής θεραπείας. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της χρήζουν επιβεβαίωσης και από άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες.

7. Ασθενείς με ACS και συνοδές παθήσεις ή εγκυμοσύνη

7.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Μέτρια έως σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (στάδια III–V) παρουσιάζεται σε περισσότερο από το 30% των ασθενών με ACS.¹³⁶ Ο τύπος και η δοσολογία του αντιθρομβωτικού φαρμάκου (Πίνακας 11) καθώς και η ποσότητα του σκιαγραφικού μέσου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη βάσει της νεφρικής λειτουργίας.^{137,138}

Πίνακας 11: Συνιστώμενες δόσεις αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.¹

Agent	Normal renal function and stage 1–3 CKD (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ²)	Stage 4 CKD (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	Stage 5 CKD (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)
Aspirin	Loading dose of 150–300 mg orally followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day	No dose adjustment	No dose adjustment
Clopidogrel	Loading dose of 300–600 mg orally followed by 75 mg/day	No dose adjustment	No information available
Ticagrelor	Loading dose of 180 mg orally followed by 90 mg twice a day	No dose adjustment	Not recommended
Prasugrel	Loading dose of 60 mg orally followed by 10 mg/day	No dose adjustment	Not recommended
Enoxaparin	1 mg/kg s.c. twice a day 0.75 mg/kg s.c. twice daily in patients >75 years old	1 mg/kg s.c. once a day	Not recommended
Unfractionated heparin	Before coronary angiography: bolus 60–70 IU/kg i.v. (maximum 5000 IU) and infusion (12–15 IU/kg/h, maximum 1000 IU/h), target activated partial thromboplastin time 1.5–2.5 × control During PCI: According to activated clotting time or 70–100 IU/kg i.v. in patients not anticoagulated (50–70 IU/kg if concomitant with GP IIb/IIIa inhibitors)	No dose adjustment	No dose adjustment
Fondaparinux	2.5 mg s.c. once a day	Not recommended if eGFR <20 mL/min/1.73 m ² or patient on dialysis	Not recommended
Bivalirudin	Bolus 0.75 mg/kg i.v., infusion 1.75 mg/kg/h. If eGFR ≥ 30 and ≤ 60 mL/min/1.73 m ² reduce infusion dose to 1.4 mg/kg/h	Not recommended	Not recommended
Eptifibatide	Bolus of 180 µg/kg i.v. followed by an infusion of 2.0 µg/kg/min for up to 18 h. If eGFR <50 mL/min/1.73 m ² reduce infusion dose to 1.0 µg/kg/min	Not recommended	Not recommended
Tirofiban	Bolus 25 µg/kg i.v. followed by 0.15 µg/kg/min	Reduce infusion rate to 50% if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	Not recommended

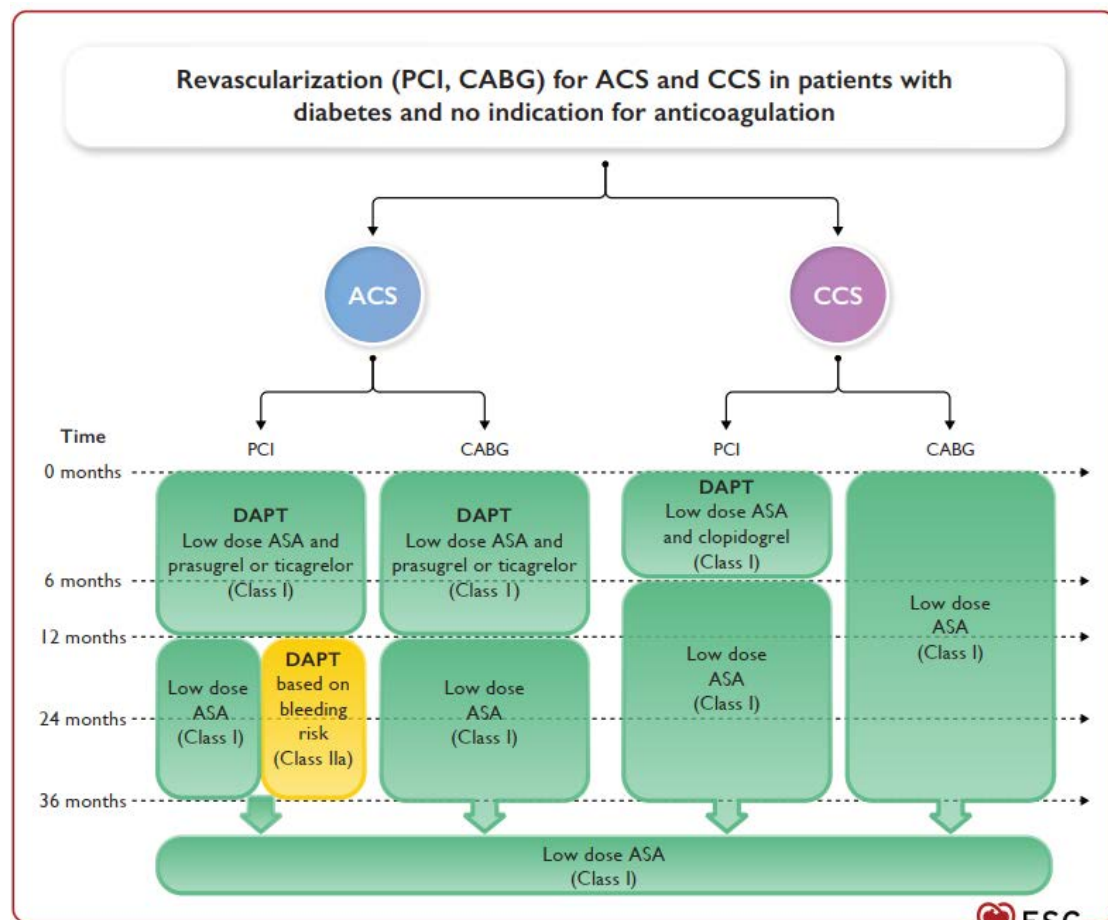
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GP, glycoprotein; i.v., intravenous; PCI, percutaneous coronary intervention; s.c., subcutaneous.

7.2 Διαβήτης

7.2.1 Ασθενείς με ACS χωρίς ένδειξη για μακράς διάρκειας λήψη OAC

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC παραθέτουν το παρακάτω Σχήμα για τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ACS και διαβήτη.¹

Σχήμα 11: Σχήμα αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη και ACS ή CCS χωρίς ένδειξη για λήψη μακράς διάρκειας OAC που υποβλήθηκαν σε PCI ή CABG.



ACS, acute coronary syndrome; ASA, acetylsalicylic acid; CABG, coronary artery bypass graft; CCS, chronic coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; PCI, percutaneous coronary intervention.

Επιπλέον, συνοψίζοντας τα δεδομένα κλινικών μελετών, παραθέτουν τις ακόλουθες συστάσεις (Πίνακας 12).¹

Πίνακας 12: Συστάσεις αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη και ACS ή CCS χωρίς ένδειξη για λήψη μακράς διάρκειας OAC.

Συστάσεις	Class ^a	LoE ^b
-----------	--------------------	------------------

Ασπιρίνη σε δόση 75–100 mg μία φορά ημερησίως συνίσταται σε ασθενείς που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή υπεβλήθησαν σε επέμβαση PCI ή CABG.	I	A
Σε ασθενείς με ACS και διαβήτη που υποβλήθηκαν σε PCI, συνίσταται αναστολέας P2Y ₁₂ (τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (75-100 mg μία φορά ημερησίως) για διάρκεια 12 μηνών.	I	A
Η κλοπιδογρέλη συνίσταται ως εναλλακτική στην περίπτωση μη-ανοχής στην ασπιρίνη.	I	B
Σε ασθενείς με διαβήτη και ACS που λαμβάνουν DAPT και υποβάλλονται σε CABG και δεν χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με OAC, συνιστάται η λήψη ενός αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂ το συντομότερο δυνατό μετά την επέμβαση και τη συνέχισή του έως και 12 μήνες.	I	C
Επέκταση της DAPT πέραν των 12 μηνών (έως 3 έτη) μετά το ACS θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με διαβήτη που έχουν ανεχθεί τη DAPT χωρίς σημαντικές επιπλοκές αιμορραγίας. ^c	IIa	A

ACS, acute coronary syndrome; ASA, acetylsalicylic acid; CABG, coronary artery bypass graft; DAPT, dual antiplatelet therapy; MI, myocardial infarction; OAC, oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cΣτην περίπτωση χρήσης της τικαγρελόρης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μειωμένη δόση, ήτοι 60 mg δις ημερησίως.

7.2.2 Ασθενείς με ACS και ένδειξη για μακράς διάρκειας λήψη OAC

Στον ακόλουθο Πίνακα παρατίθενται οι συστάσεις των τρέχουσων κατευθυντήριων οδηγιών της ESC στην περίπτωση που οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν OAC.¹

Πίνακας 13: Συστάσεις αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη και ACS ή CCS με ένδειξη για λήψη μακράς διάρκειας OAC.

Συστάσεις	Class ^a	LoE ^b
Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, προτείνεται η χρήση NOACs αντί για VKA, εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. ^c	I	A
Σε ασθενείς με ACS και διαβήτη, οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI και έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, τριπλή θεραπεία με χαμηλής δόσης ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ένα OAC συνίσταται τουλάχιστον για 1 εβδομάδα, ακολουθούμενη από διπλή θεραπεία με ένα OAC και ένα αντιαμοπεταλιακό φάρμακο λαμβανόμενο από το στόμα.	I	A
Σε ασθενείς με ACS και διαβήτη, οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI και έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, επέκταση της τριπλής θεραπείας με χαμηλής δόσης ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ένα OAC θα πρέπει να εξετάζεται (εξατομικευμένα) έως και 1 μήνα, εάν ο κίνδυνος θρόμβωσης υπερτερεί αυτού της αιμορραγίας.	IIa	C
Σε ασθενείς με ACS και διαβήτη, οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI και έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, επέκταση της τριπλής θεραπείας με χαμηλής δόσης ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ένα OAC θα πρέπει να εξετάζεται (εξατομικευμένα) έως και 3 μήνες, εάν ο κίνδυνος θρόμβωσης υπερτερεί αυτού της αιμορραγίας.	IIb	C

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; VKA, vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cΗ λήψη NOAC αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρόσθετη μηχανική βαλβίδα, στένωση μιτροειδούς και κάθαρση κρεατινίνης υπό του εγκεκριμένου κατωφλίου για το συγκεκριμένο NOAC.

7.2.3 Αποτροπή αιμορραγίας γαστρεντερικού

Στον ακόλουθο Πίνακα παρατίθενται οι συστάσεις των τρέχουσων κατευθυντήριων οδηγιών της ESC για γαστροπροστασία διαβητικών ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.¹

Πίνακας 14: Συστάσεις γαστροπροστασίας σε ασθενείς με διαβήτη που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.

Συστάσεις	Class ^a	LoE ^b
Όταν λαμβάνονται αντιθρομβωτικά φάρμακα συνδυαστικά, συνίσταται η λήψη αναστολέων πρωτεϊνικής αντλίας για αποτροπή αιμορραγίας του γαστρεντερικού.	I	A
Όταν λαμβάνεται ένα αντιθρομβωτικό ή ένα αντιπηκτικό φάρμακο, θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη αναστολέων πρωτεϊνικής αντλίας ανάλογα με τον κίνδυνο αιμορραγίας εξατομικευμένα για κάθε ασθενή.	IIa	A
Όταν λαμβάνεται κλοπιδογρέλη, δε συνίσταται η λήψη ομεπραζόλης και εσομεπραζόλης για γαστροπροστασία.	III	B

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

7.3 Καρκίνος

Οι τέσσερις συνηθέστεροι τύποι καρκίνου ανάμεσα σε ασθενείς με ACS είναι αυτοί του προστάτη, του στήθους, του εντέρου και του πνεύμονα.¹³⁸ Οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και οι υπόλοιποι ασθενείς με ACS. Παρόλα αυτά, η διαχείριση των ασθενών με ACS και ενεργό καρκίνο ενέχει συγκεκριμένα ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Οι εν λόγω ασθενείς τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, με μεγαλύτερο αριθμό συνοδών παθήσεων και πιο εκτεταμένη νόσο των στεφανιαίων αγγείων. Συχνά, σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχουν ανωμαλίες στο αιματολογικό σύστημα και στην πήξη του αίματος, οι οποίες δυνητικά αποτελούν πρόκληση όσον αφορά τόσο τη χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας όσο και τη διενέργεια PCI.¹³⁹ Σύμφωνα με τα κριτήρια ARC-HBR, οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο, ο οποίος διαγνώστηκε τους τελευταίους 12 μήνες, θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (HBR). Η διαχείριση του ACS σε

ασθενείς με καρκίνο αποτελεί πρόκληση λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, της θρομβοκυτοπενίας και του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης.¹⁴⁰ Σε τέτοιους ασθενείς, συστήνεται η συνδυασμένη χρήση ασπιρίνης (300 mg δόση φόρτωσης/75–100 mg συντηρητική δόση) και κλοπιδογρέλης (300–600 mg δόση φόρτωσης/75 mg συντηρητική δόση), εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι πάνω από 10,000/μL όσον αφορά τη συμμετοχή της ασπιρίνης στο συνδυαστικό σχήμα και πάνω από 30,000/μL για τη συμμετοχή και των δύο φαρμάκων.¹⁴⁰ Η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του υψηλού κινδύνου αιμορραγιών και της έλλειψης δεδομένων σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, παρόλα αυτά, μπορεί να συζητηθεί η χρήση τους σε ασθενείς με προηγούμενη θρόμβωση του στεντ ενώ λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, με αυστηρή επιτήρηση του κινδύνου αιμορραγιών.¹⁴⁰

7.4 Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του κυήματος από την προτεινόμενη φαρμακευτική θεραπεία μητέρων που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁴¹ Ενώ η ασπιρίνη χορηγούμενη σε μικρή δόση φαίνεται να είναι ασφαλής, υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με τους αναστολείς του P2Y₁₂. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν κριθεί απαραίτητο και για τη συντομότερη διάρκεια.¹⁴¹ Δεδομένης της έλλειψης δεδομένων σχετικά με την πρασουγρέλη, την τικαγρελόρη και τους αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, η χρήση τους δεν συνιστάται.¹⁴¹

8. Σύνοψη νέων και αναθεωρημένων συστάσεων της ESC

Οι νέες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC του 2023¹ παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα.

Πίνακας 15: Νέες συστάσεις.¹

Συστάσεις	Class ^a	LoE ^b
Συστάσεις αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής στο ACS		
Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ACS και διακόπτουν τη DAPT ώστε να υποβληθούν σε CABG, συνιστάται να την επαναλάβουν μετά την επέμβαση για τουλάχιστον 12 μήνες.	I	C
Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ACS, ειδικά αν υπάρχει HBR, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση κλοπιδογρέλης ως αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂ .	IIb	B
Συστάσεις εναλλακτικών σχημάτων αντιθρομβωτικής θεραπείας		
Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν συμβάντα μετά από 3-6 μήνες από τη DAPT και δεν αντιμετωπίζουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο, θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (κατά προτίμηση με αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂).	IIa	A
Η μονοθεραπεία με αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂ μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική στη μονοθεραπεία με ασπιρίνη για μακροπρόθεσμη αγωγή.	IIb	A
Σε ασθενείς με HBR, μετά από 1 μήνα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, θα πρέπει να εξετάζεται η μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂ .	IIb	B
Σε ασθενείς που χρειάζονται OAC, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έπειτα από 6 μήνες και η συνέχιση της χορήγησης OAC.	IIb	B
Δε συνίσταται μείωση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στις πρώτες 30 μέρες έπειτα από ένα περιστατικό ACS.	III	B
Συστάσεις για ασθενείς με ACS και καρκίνο		
Δε συνίσταται η χορήγηση ασπιρίνης σε καρκινοπαθείς με συγκέντρωση αιμοπεταλίων < 10,000/μL.	III	C
Δε συνίσταται η χορήγηση κλοπιδογρέλης σε καρκινοπαθείς με συγκέντρωση αιμοπεταλίων < 30,000/μL.	III	C
Δε συνίσταται η χορήγηση πρασουγρέλης ή τικαγρελόρης σε καρκινοπαθείς με συγκέντρωση αιμοπεταλίων < 50,000/μL.	III	C

ACS, acute coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; CABG, coronary artery bypass graft; HBR, high bleeding risk; OAC, oral anticoagulant/ation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Οι αναθεωρημένες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC του 2023, ως προς προγενέστερες οδηγίες των ετών 2017⁵³ και 2020¹⁴², παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα.

Πίνακας 16: Αναθεωρημένες συστάσεις ¹ ως προς τις προγενέστερες^{53,142}.

Συστάσεις ESC 2017 ⁵³ και 2020 ¹⁴²	Class ^a	LoE ^b	Συστάσεις ESC 2023 ¹	Class ^a	LoE ^b
Συστάσεις αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής στο STEMI					
Ένας ισχυρός αναστολέας του υποδοχέα P2Y ₁₂ (πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη), ή κλοπιδογρέλη αν αυτοί δεν είναι διαθέσιμοι ή αντενδείκνυνται, συνιστάται πριν από (ή το αργότερο κατά την ώρα της) PCI και συνεχίζεται η χορήγηση για 12 μήνες, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις όπως υπερβολικός κίνδυνος αιμορραγίας.	I	A	Προ-θεραπεία με αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂ πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στρατηγική πρωτογενούς PCI.	IIb	B
Συστάσεις μακράς διάρκειας αντιθρομβωτικής θεραπείας					
Μετά την τοποθέτηση	IIa	A	Σε ασθενείς	IIa	A

στεντ σε ασθενείς που ακολουθούν στρατηγική DAPT, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της ασπιρίνης μετά από 3-6 μήνες, ανάλογα με την ισορροπία μεταξύ του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου.			χωρίς επεισόδιο μετά από 3-6 μήνες DAPT και χωρίς υψηλό κίνδυνο ισχαιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση SAPT (κατά προτίμηση με αναστολέα του υποδοχέα P2Y ₁₂).		
---	--	--	---	--	--

ESC, European Society of Cardiology; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; DAPT, dual antiplatelet therapy; SAPT, single antiplatelet therapy.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

9. Νεότερα υποσχόμενα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

9.1 Σελατογρέλη (Selatogrel)

Οι αναστολείς του P2Y₁₂ που διατίθενται προς το παρόν στο εμπόριο παρουσιάζουν είτε φαρμακοκινητικούς περιορισμούς (λόγω καθυστερημένης απορρόφησης, απαίτησης βιοενεργοποίησης μέσω των ενζύμων CYP, ή ανάγκης ενδοφλέβιας χορήγησης), φαρμακοδυναμικούς περιορισμούς (περιορισμένο ποσοστό αναστολής της πήξης των αιμοπεταλίων ή σχετικές φωτοδυναμικές αλληλεπιδράσεις) ή περιορισμούς ασφάλειας (σοβαρή αιμορραγία σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες).¹⁴³ Ειδικότερα, τα τρία εγκεκριμένα αντιαιμοπεταλιακά αυτής της κατηγορίας δεν εμφανίζουν βέλτιστες φαρμακοκινητικο-φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, καθώς η απορρόφηση μετά την από του στόματος χορήγηση της κλοπιδογρέλης¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, της

πρασουργέλης^{147,148}, και της τικαγρελόρης^{149,150} είναι πολύ αργή ώστε να είναι συμβατή με μια άμεση έναρξη δράσης που απαιτείται σε ασθενείς με AMI, δηλαδή δεν μπορεί να επιτευχθεί άμεση αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η κανγρελόρη έχει άμεση έναρξη δράσης αλλά χορηγείται μόνο ενδοφλέβια από επαγγελματία υγείας.¹⁵¹ Συνεπώς, παρά τους προαναφερόμενους 4 εγκεκριμένους αναστολείς του P2Y₁₂, υπάρχει ακόμα η ανάγκη για ένα φάρμακο που να μπορεί να χορηγηθεί γρήγορα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, να έχει άμεση έναρξη δράσης και να μην καθυστερεί τη χειρουργική επέμβαση, όπως για παράδειγμα την CABG, αν αυτή κριθεί απαραίτητη. Ένα φάρμακο που δείχνει πολλά υποσχόμενο προς αυτή την κατεύθυνση είναι η σελατογρέλη.

Η κλινική ανάπτυξη της σελατογρέλης αποτελείται από 10 κλινικές δοκιμές: 7 μελέτες κλινικής φαρμακολογίας φάσης I, 2 μελέτες φάσης II και την τρέχουσα μελέτη φάσης 3 SOS-AMI · λεπτομέρειες των δοκιμών παρατίθενται στη μελέτη ανασκόπησης των Gehin et al..¹⁴³ Στόχος αποτελεί η ανάπτυξη ενός φαρμάκου το οποίο θα έχει βελτιωμένη αποτελεσματικότητα, συγκριτικά με τους τρέχοντες αναστολείς του P2Y₁₂, χωρίς παράλληλα να αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας. Λόγω της ανεπαρκούς απορρόφησης του φαρμάκου από το στόμα,¹⁵² εξετάστηκε η υποδόρια χορήγηση του. Αποδείχθηκε ότι η υποδόρια διαδρομή είναι ιδιαίτερα επωφελής, ειδικά κατά την αυτό-χορήγηση από ασθενείς σε έκτακτη κατάσταση, όπου η ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση δεν είναι εφικτή.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της σελατογρέλης χαρακτηρίζεται από γρήγορη απορρόφηση έπειτα από ενδομυϊκή χορήγηση.^{153,154} Ο αριθμητικός μέσος του χρόνου που απαιτείται για να συγκεντρωθεί η μέγιστη ποσότητα της ουσίας στο πλάσμα βρέθηκε μικρότερος της 1 ώρας. Ο χρόνος ημιζωής κατά την φάση αποβολής ήταν περίπου 5 ώρες σε όλες τις μελέτες. Ο χρόνος ημιζωής της κατανομής συγκεντρώσεως της ουσίας, ο οποίος βρέθηκε μικρότερος των 5 ωρών, επαρκεί ώστε να εξασφαλιστεί σύντομα η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η σύντομη διάρκεια έκθεσης στην ουσία επιβεβαιώθηκε επιπλέον από τις υπολειπόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα έπειτα από 24 ώρες, οι οποίες βρέθηκαν < 1% του γεωμετρικού μέσου της μέγιστης συγκέντρωσης σε όλες τις μελέτες με χορηγούμενη δόση 16 mg. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο χρόνος εμφάνισης της πρώτης αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε ποσοστό $\geq 80\%$ επετεύχθη εντός 15–30 λεπτών μετά τη δοσοληψία, ενώ η επίδραση της ουσίας (αναστολή σε ποσοστό πάνω από 80%) διατηρήθηκε έως και 8–12 ώρες σε δόσεις 16 και 32 mg.¹⁵³

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της σελατογρέλης και της τικαγρελόρης όταν η δεύτερη χορηγήθηκε 30 λεπτά μετά την πρώτη, δηλαδή στο χρονικό διάστημα που απαιτείται για να συγκεντρωθεί η μέγιστη ποσότητα σελατογρέλης στο πλάσμα, στη μελέτη φάσης I Switch.¹⁵⁵ Μειωμένη αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε στην ίδια μελέτη όταν η κλοπιδογρέλη ή η πρασουγρέλη δόθηκαν 30 λεπτά μετά τη σελατογρέλη (περίπου 40% και 70% χαμηλότερη αναστολή, αντίστοιχα, στις 24 ώρες). Όταν χορηγήθηκε πρασουγρέλη 12 ώρες μετά τη σελατογρέλη, παρατηρήθηκε παρόμοια αναστολή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης όπως και μετά τη χορήγηση ψευδοφαρμάκου. Μειωμένη αναστολή παρατηρήθηκε ακόμα και για την κλοπιδογρέλη όταν δόθηκε 12 ώρες μετά τη σελατογρέλη, αλλά σε λιγότερο έντονο βαθμό σε σύγκριση με το όταν δόθηκε 30 λεπτά μετά τη σελατογρέλη.

Ολοκληρώθηκαν δύο μελέτες φάσης II για να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική και η ασφάλεια της σελατογρέλης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η πρώτη επικεντρώθηκε στην εξέταση της αναστολής συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε ασθενείς με χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν από το στόμα αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη και/ή αναστολέα P2Y₁₂) ή είναι *naïve* ως προς την αντιαιμοπεταλική θεραπεία.¹⁵⁶ Η δεύτερη μελέτη ενέταξε ασθενείς με τύπο 1 AMI (STEMI ή NSTEMI) που λάμβαναν τυπική επικουρική θεραπεία.¹⁵⁷ Οι ασθενείς εντάχθηκαν εντός 30 λεπτών έως 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του AMI λαμβάνοντας μία μόνο υποδόρια δόση είτε 8 mg είτε 16 mg σελατογρέλης. Εξετάστηκε κατά κύριο λόγο η αντίδραση στη φαρμακευτική αγωγή (ορισμένη από την PRU (platelet reaction unit) < 100) στα 30 λεπτά μετά τη δόση. Και οι δύο δόσεις σελατογρέλης προκάλεσαν γρήγορη αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων στα 30 λεπτά, ενώ η έναρξη της δράσης έλαβε χώρα το νωρίτερο στα 15 λεπτά μετά τη δόση. Η μελέτη έδειξε ότι, η αντίδραση στη φαρμακευτική αγωγή δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, τη νεφρική λειτουργία ή το διαβήτη. Οι παραπάνω μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη της σελατογρέλης ως έκτακτη θεραπεία με υποδόρια αυτό-χορήγηση από ασθενείς ύποπτους για AMI.

Σε υγιείς εθελοντές, η σελατογρέλη κρίθηκε ασφαλής και καλά ανεκτή έως την υψηλότερη δοκιμασμένη υποδόρια δόση των 32 mg. Οι κύριες αναφερθέντες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Η δύσπνοια, γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια με αντιστρέψιμους αναστολείς P2Y₁₂, παρατηρήθηκε επίσης

στη δόση των 16 mg σε 2 από τις 7 μελέτες φάσης I.¹⁵⁸ Στις δύο μελέτες φάσης II που διεξήχθησαν σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομο ή AMI, η σελατογρέλη ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή σε μία υποδόρια χορήγηση τόσο των 8 όσο και των 16 mg. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριές και προσωρινές. Δεν αναφέρθηκε κανένα σοβαρό περιστατικό αιμορραγίας. Όλα τα περιστατικά αιμορραγίας που σημειώθηκαν στις ομάδες της σελατογρέλης σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομο ήταν ελαφριάς έντασης. Το πιο συχνά αναφερόμενο περιστατικό αιμορραγίας ήταν στο σημείο της ένεσης, το οποίο αναφέρθηκε συχνότερα στις ομάδες της σελατογρέλης (2.6% στην ομάδα των 8 mg, 1.7% στην ομάδα των 16 mg) σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο (κανένα).¹⁵⁶ Σε ασθενείς με AMI αναφέρθηκε μόνο ένα περιστατικό αιμορραγίας (μετεγχειρητική αιμορραγία), το οποίο ήταν στην ομάδα των 8 mg, περίπου 1 ώρα μετά την ένεση σελατογρέλης και επιλύθηκε εντός 3 ωρών χωρίς την ανάγκη επέμβασης.¹⁵⁷ Επιπροσθέτως, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με AMI. Ωστόσο, κανένα από αυτά τα περιστατικά δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με τη χορήγηση σελατογρέλης. Παρουσιάστηκαν προσωρινά επεισόδια ελαφράς έως μέτριας δύσπνοιας σε 5.3% των ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο στην ομάδα των 8 mg και σε 8.7% των ασθενών στην ομάδα των 16 mg, έναντι κανενός στην ομάδα του ψευδοφαρμάκου. Σε ασθενείς με AMI, αναφέρθηκε ένα προσωρινό επεισόδιο ελαφράς δύσπνοιας σε 1 ασθενή (4.3%) της ομάδας των 16 mg.

Συνοψίζοντας, το μοναδικό φαρμακολογικό προφίλ της σελατογρέλης (γρήγορη, ισχυρή και με σύντομη δράση) δύναται να γεφυρώσει το χρονικό κενό μεταξύ της έναρξης του AMI και της πρώτης ιατρικής φροντίδας. Πέραν της ασπιρίνης, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμες επιλογές θεραπείας για το κρίσιμο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων του AMI μέχρι την πρώτη ιατρική επαφή. Παρόλο που η διαχείριση του AMI έχει βελτιωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με αυτό παραμένουν υψηλές. Το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων συμβαίνει εκτός νοσοκομείου. Η έγκαιρη δράση είναι κρίσιμη για την επιβίωση και τη διατήρηση του μυοκαρδίου. Η σελατογρέλη εμφάνισε, επιπλέον, περιορισμένη αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και καλό προφίλ ασφάλειας. Αποδείχτηκε ως γρήγορη, ισχυρή και έντονη προστασία ενάντια στη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομο και AMI και, επομένως, έχει τη δυνατότητα να μειώσει τον κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων χωρίς να αποτρέπει τη χορήγηση άλλων φαρμάκων. Το ενδεχόμενο

βελτίωσης του αποτελέσματος των ασθενών που βιώνουν AMI με χορήγηση σελατογρέλης είναι προς επιβεβαίωση στη μελέτη SOS-AMI φάσης III, η οποία δεν έχει ολοκληρωθεί προς το παρόν. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο, παράλληλη μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της υποδόριας αυτό-χορήγησης της σελατογρέλης για την πρόληψη του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και την αντιμετώπιση του AMI σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό AMI. Τυχαιοποιεί ενήλικους ασθενείς που πρόσφατα εξήλθαν από νοσοκομείο με επιβεβαιωμένη διάγνωση AMI τύπου 1 (STEMI ή NSTEMI) και έχουν επιπλέον καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

9.2 Ζαλουνφιμπάνη (Zalunfiban)

Προς το παρόν, υπάρχει ανάγκη για αντιαιμοπεταλικά φάρμακα που μπορούν να διοχετευτούν εύκολα σε προ-νοσοκομειακό περιβάλλον, επιτυγχάνοντας άμεση και ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, και τα οποία δύναται να βελτιώσουν την επαναιμάτωση πριν από επικείμενη πρωτογενή PCI. Δυστυχώς, η έναρξη της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των εγκεκριμένων αναστολέων του P2Y₁₂ μετά την από του στόματος χορήγησής τους καθυστερεί έως και 6 ώρες σε ασθενείς με STEMI λόγω της ανάγκης για γαστρεντερική απορρόφηση, αυξάνοντας τον κίνδυνο περιπολικών ισχαιμικών επιπλοκών.¹⁵⁹ Επιπλέον, η προ-νοσοκομειακή αγωγή με τους εγκεκριμένους αναστολείς του P2Y₁₂ δεν έχει οδηγήσει σε βελτίωση της επαναιμάτωσης των σταφανιαίων πριν από την πρωτογενή PCI, αν και η πρόωπη χορήγησή τους συνδέθηκε με κάποιο όφελος, όπως φάνηκε από τη μείωση της θρόμβωσης εντός των στεντ στην κλινική δοκιμή ATLANTIC.^{160,161} Αντιθέτως, οι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GPI), οι οποίοι χορηγούνται παρεντερικά, παρακάμπτουν την ανάγκη για γαστρεντερική απορρόφηση επιτυγχάνοντας άμεσες και υψηλότερες αντιαιμοπεταλιακές δράσεις συγκριτικά με όλους τους ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων και εμφανίζουν βελτιωμένη διάνοιξη της φραγμένης αρτηρίας πριν από την PCI.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Προς το παρόν, η προ-νοσοκομειακή χορήγηση των GPI δε θεωρείται τυπική φροντίδα για ασθενείς με STEMI στη Βόρεια Αμερική ή την Ευρώπη, παρά την ύπαρξη αποδείξεων για ωφέλεια στη θνησιμότητα όταν χρησιμοποιείται νωρίς σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενής PCI.

Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από το μη ευνοϊκό φαρμακοδυναμικό και δομικό προφίλ των ενδοφλεβίως χορηγούμενων προς το παρόν διαθέσιμων GPI, οι οποίοι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών αιμορραγίας και θρομβοκυτοπενίας.¹⁶⁵ Ένα ακόμη μειονέκτημα των τρεχόντων GPI είναι ότι απαιτούν συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση μέσω ηλεκτρονικού εγχυτή, η δεν μπορεί να εκτελεστεί από το σύνολο των ασθενοφόρων. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για αντιαιμοπεταλικά φάρμακα που μπορούν να διοχετευτούν εύκολα σε προ-νοσοκομειακό περιβάλλον, επιτυγχάνοντας άμεση και ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, και τα οποία μπορούν να βελτιώσουν την επαναιμάτωση των φραγμένων στεφανιαίων αρτηριών πριν από την πρωτογενή PCI.

Προς αυτή την κατεύθυνση, αναπτύχθηκε η ζαλουνφιμπάνη, ένα μικρό μόριο GPI, το οποίο λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης του υποτίθεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοκυτοπενίας.¹⁶⁵ Η λογική για την επιλογή δόσης της εν λόγω ουσίας βασίστηκε στα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης IIa.¹⁶⁶ Ειδικότερα, η αναστολή των αιμοπεταλίων μετρήθηκε για 3 αυξανόμενες δόσεις (0.075 mg/kg, 0.090 mg/kg ή 0.110 mg/kg) με το τεστ VerifyNow P2Y₁₂ χρησιμοποιώντας το κανάλι iso-TRAP. Επήλθε αναστολή 77% ή μεγαλύτερη με το κανάλι iso-TRAP 15 λεπτά μετά την χορήγηση σε 3/8, 7/8 και 7/8 ασθενείς στις 3 ομάδες με μια σχέση δόσης-απόκρισης.¹⁶⁷ Η διακοπή της αναστολής 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση παρέχει βέλτιστη καρδιακή προστασία έως ότου πραγματοποιηθεί η PCI και ο ανταγωνιστής P2Y₁₂ που χορηγείται από το στόμα φτάσει σε θεραπευτικά επίπεδα, μειώνοντας έτσι τον αιμορραγικό κίνδυνο και επιτρέποντας την έκτακτη καρδιακή χειρουργική επέμβαση όταν κριθεί απαραίτητη.¹⁶⁶ Η ουσία δεν προκάλεσε θρομβοκυτοπενία στις δοκιμές φάσης I και II, οι περισσότερες επιπλοκές αιμορραγίας ήταν ελαφριές και επιλύθηκαν πριν το εξιτήριο, ενώ κανένας ασθενής δεν απεβίωσε κατά τη διάρκεια των μελετών.¹⁶⁶ Επιπροσθέτως, η ουσία σχεδιάστηκε να έχει υψηλή διαλυτότητα ώστε μια ολόκληρη δόση να μπορεί να περιέχεται σε λιγότερο από 2 ml, διευκολύνοντας την προ-νοσοκομειακή χρήση από τους (παρα)ιατρούς και καθιστώντας δυνατή την ανάπτυξή της για αυτό-χορήγηση.

Η CELEBRATE (CELEcor Blinded Randomized trial in sTE-elevation myocardial infarction) σχεδιάστηκε αρχικά ως δοκιμή φάσης IIb, αλλά στην πορεία τροποποιήθηκε σε κλινική δοκιμή φάσης III.¹⁶⁸ Ο κύριος στόχος της δοκιμής σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ζαλουνφιμπάνης είναι να ελεγχθεί η υπόθεση ότι, μια

προ-νοσοκομειακή υποδόρια δόση της σε συνδυασμό με την τυπική φροντίδα βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα στις 30 ημέρες σε ασθενείς με STEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε πρωτογενής PCI, όπως αξιολογείται σε μια κατατασσόμενη κλίμακα 7 σημείων, σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο. Ο κύριος στόχος της ασφάλειας είναι η αξιολόγηση των περιστατικών αιμορραγίας σύμφωνα με το κριτήριο GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) έπειτα από μία υποδόρια χορήγηση της ουσίας έναντι ψευδοφαρμάκου και παρακολούθηση 30 ημερών. Επίσης, θα καταγραφούν οι αιμορραγίες κατά BARC 3C και 5. Πρόκειται για μια τρίτης φάσης, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο, διεθνής δοκιμή, η οποία διεξάγεται σε πολλές χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Τα κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού από την μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 17, ενώ στο Σχήμα 12 απεικονίζεται το διάγραμμα ροής της.

Πίνακας 17: Κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού από τη μελέτη CELEBRATE.¹⁶⁸

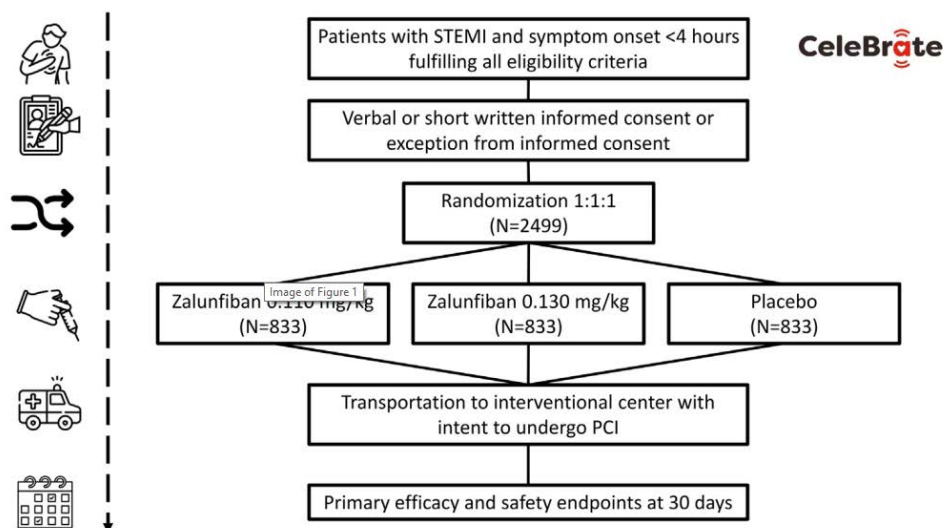
Inclusion criteria

1. Males aged ≥ 18 y or postmenopausal or surgically sterile females ≥ 50 y or ≥ 55 y (for Czech Republic study sites only)
2. Weight (by history) between 52 and 130 kg
3. Patients with STEMI, presenting with persistent ischemic chest pain (> 10 min) and ≥ 2 mm ST-segment elevation in 2 adjacent ECG leads, in whom the total duration of symptoms is 4 h maximum. If time of symptom onset is uncertain, the cardiologist may be contacted to confirm inclusion criteria
4. Exception from Informed Consent Requirements (EFIC) process, verbal witnessed/short written informed consent, or written informed consent signed by subject or legally authorized representative/independent witness, will be obtained in the acute phase by paramedics, according to local applicable legal regulations. Subject is willing and able to give informed consent. Written informed consent will be obtained as soon as the subject's clinical condition allows it

Exclusion criteria

1. Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) for current Out of Hospital Cardiac Arrest (OHCA).
2. Presenting with systolic blood pressure < 90 mm Hg (confirmed on repeat assessment) and heart rate > 100 beats per minute (bpm)
3. Current known active coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection (criteria according to local guidelines)
4. Currently treated with renal dialysis
5. Current treatment with oral anticoagulation
6. Major surgery, or trauma or bleeding leading to hospitalization, within the past month
7. Known history of ischemic or hemorrhagic stroke
8. Known severe anemia (regular blood transfusion needed)
9. Previously enrolled in this study
10. Participation in another clinical study with an investigational product or device within the past month
11. Life expectancy less than 1 y

Σχήμα 12: Διάγραμμα ροής μελέτης CELEBRATE.¹⁶⁸



Study flow chart. PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction.

Εν συντομία, οι ασθενείς θα εξεταστούν αρχικά από κάποιο ιατρό βάσει των πληροφοριών που είναι διαθέσιμες από το παραϊατρικό προσωπικό, π.χ. του ασθενοφόρου, πριν από τη μεταφορά σε επεμβατικά κέντρα. Όσοι πληρούν τα αρχικά κριτήρια ενσωμάτωσης στη μελέτη, θα υποβληθούν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ώστε να αξιολογηθεί το STEMI. Αφού ενταχθούν τελικά στη μελέτη, οι συμμετέχοντες θα αντιστοιχιστούν τυχαία για να λάβουν 1 από τα 3 θεραπευτικά πρωτόκολλα της σε αναλογία 1:1:1. Η δόση της ζαλουνφιμπάνης ή του ψευδοφαρμάκου θα καθορίζεται σύμφωνα με το βάρος του ασθενούς. Το εξεταζόμενο φάρμακο θα χορηγείται υποδόρια στο βραχίονα του ασθενούς από το ιατρικό ή παραϊατρικό προσωπικό του ασθενοφόρου είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της μεταφοράς σε επεμβατικό κέντρο, εντός 15 λεπτών μετά τη διάγνωση του STEMI. Εάν κανείς βραχίονας δεν είναι κατάλληλος, το φάρμακο θα χορηγηθεί στον πλαϊνό μηρό ή στην κοιλιά. Σε όλους τους ασθενείς θα παρασχεθεί η τυπική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της προ-νοσοκομειακής χορήγησης ασπιρίνης, μη-αποσπώμενης ηπαρίνης και δόσεων φόρτισης P2Y₁₂ από το στόμα σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα. Εάν δοθεί μη αποσπώμενη ηπαρίνη στην προ-νοσοκομειακή φάση, θα διενεργηθεί μέτρηση του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης στο εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού. Προτείνεται χορήγηση επιπλέον ηπαρίνης, εφόσον ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης είναι < 200 δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια ή μετά την πρωτογενή PCI, επιτρέπεται η έκτακτη χορήγηση ενός διαθέσιμου GPI ή καγρελόρης σε περίπτωση

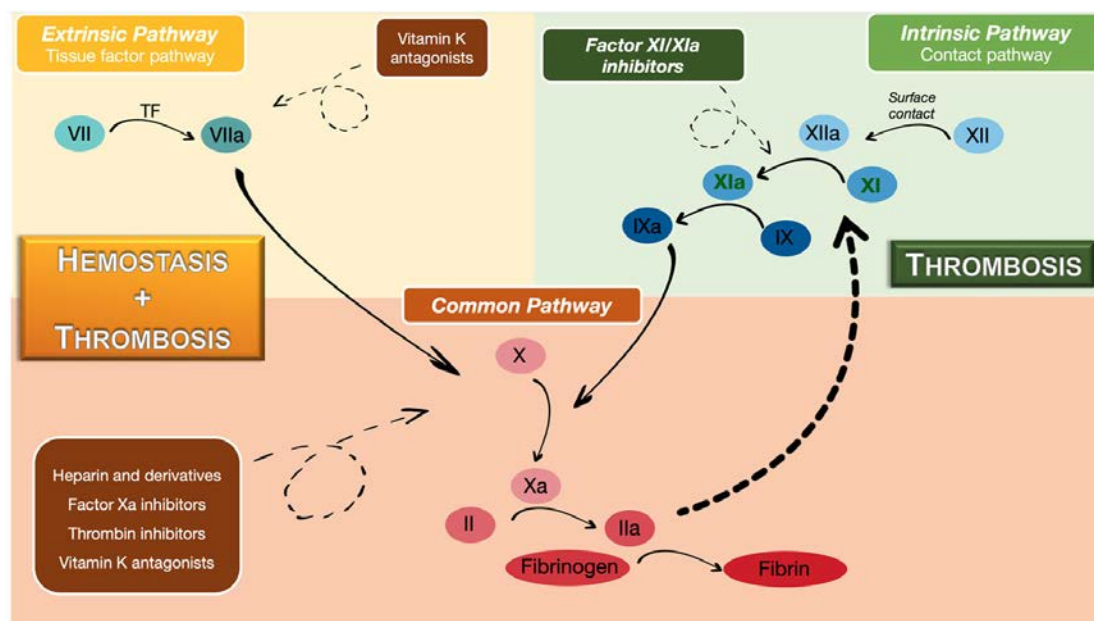
προκαθορισμένης ένδειξης. Η αγγειογραφία των στεφανιαίων θα διενεργηθεί σύμφωνα με τις τυπικές διαδικασίες, ενώ η επιλογή για θεραπεία επαναιμάτωσης και μετεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία αφήνεται στη διακριτική ευχέρεια του επεμβατιστή. Περαιτέρω λεπτομέρειες του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής παραθέτονται στη μελέτη των Rikken et al.¹⁶⁸

10. Νεότερα υποσχόμενα αντιπηκτικά φάρμακα

10.1 Αναστολείς παράγοντα XIa

Ένα νέο αντιπηκτικό, το οποίο δύναται να αποτρέπει ισχαιμικά συμβάντα διατηρώντας χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, είναι ο αναστολέας του παράγοντα XIa. Ο παράγοντας XI είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος που κυκλοφορεί σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιείται από τον παράγοντα XIIa στον παράγοντα XIa. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIa δρα στην ενδογενή διαδρομή και είναι υπεύθυνος για την ενίσχυση της παραγωγής θρομβίνης (Σχήμα 13).¹⁶⁹

Σχήμα 13: Σχηματική αναπαράσταση των διαδικασιών της αιμόστασης και της θρόμβωσης στην οποία επισημαίνονται τα συγκεκριμένα σημεία-στόχοι των υφιστάμενων αντιπηκτικών φαρμάκων.¹⁶⁹



Ο πιθανός ρόλος του παράγοντα XI παρατηρήθηκε σε ασθενείς με έλλειψη αυτού. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς φαίνεται να προστατεύονται από τη θρόμβωση και, συνεπώς, έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

από τον γενικό πληθυσμό.¹⁷⁰ Αυτά τα ευρήματα προέβαλαν την υπόθεση ότι, η αναστολή είτε του παράγοντα XI είτε του παράγοντα XIa αποτελεί μια υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη δυσμενών ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με ACS, χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Η πρόσφατα ολοκληρωμένη PACIFIC-AMI (Proper Dosing and Safety of the Oral FXIa Inhibitor BAY 2433334 in Patients Following an Acute Heart Attack) ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο, διπλή τυφλή δοκιμή φάσης II στην οποία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του αναστολέα FXIa *asundexian* (BAY 2433334) συνδυαστικά με στοματική DAPT σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁷¹ Διαπιστώθηκε σχεδόν πλήρης αναστολή του παράγοντα XI χωρίς σημαντική αύξηση των περιστατικών αιμορραγίας. Επιπλέον, για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αναστολής του παράγοντα XI, στην υπό εξέλιξη κλινική δοκιμή φάσης III LIBREXIA-ACS (A Study of Milvexian in Participants After a Recent Acute Coronary Syndrome) ελέγχεται η χορήγηση του *milvexian* σε ασθενείς έπειτα από πρόσφατο (εντός 7 ημερών) ACS. Αυτή η δοκιμή στοχεύει να συμπεριλάβει 16,000 ασθενείς για διάρκεια παρακολούθησης έως 3 ετών και 6 μηνών.

11.Συζήτηση

Βασικός παράγοντας στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων αποτελεί η αντιθρομβωτική θεραπεία. Η ενδεδειγμένη επιλογή και ο συνδυασμός φαρμάκων όπως και η έναρξη και η διάρκεια χορήγησης είναι πολυπαραγοντική και εξαρτώμενη τόσο από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (φύλο, ηλικία, συνοσηρότητες κλπ) όσο και από την θεραπευτική διαδικασία (ισχαιμικός-αιμορραγικός κίνδυνος). Πλήθος μελετών υπογραμμίζουν και αναδεικνύουν την χρησιμότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας .

Με την μελέτη ISIS 2 απεδείχθει η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της σε ασθενείς με υποψία AMI¹³ μειώνοντας στο σύνολο τους θανάτους από αγγειακά επεισόδια αλλά και την επανεμφάνιση AMI και εγκεφαλικών επεισοδίων.Συγχρόνως δεν παρατηρήθηκε αύξηση εγκεφαλικών αιμορραγιών ή αιμορραγιών που χρήζουν μετάγγισης. Η αντίσταση της ασπιρίνης οδήγησε στην έρευνα για την εύρεση ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

Η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει ένα ευνοικότερο προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς άνω των 70 ετών με NSTEMI οι οποίοι έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο σύμφωνα με την μελέτη POPular-AGE.²⁸ Η συγκεκριμένη έρευνα ανέδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη εμφάνισαν σημαντικά λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα (18%) έναντι αυτών που τους χορηγήθηκε τικαγρελόρη-πρασουγρέλη (24%). Το φαινόμενο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη ενοχοποιήθηκε για θρομβώσεις των στεντς και νέα καρδιαγγειακά επεισόδια. Συνέπεια αυτών των επιπλοκών ήταν η προσπάθεια ανεύρεσης ισχυρότερων αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂(τικαγρελόρη-πρασουγρέλη).

Στην έρευνα TRITON-TIMI 38 συγκρίνεται η πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο ΟΣΣ προς PCI, όπου η πρασουγρέλη εμφανίζεται αποτελεσματικότερη (12%) έναντι της κλοπιδογρέλης (9.9%).Επιπλέον τα ποσοστά IM μειώθηκαν (9,7%) έναντι της κλοπιδογρέλης (7,4) καθώς και οι επείγουσες επαιματώσεις (2.5% έναντι 3,7%).Τέλος εμφανίστηκε μείωση των θρομβώσεων των στεντ (1,1% έναντι 2.4%). Όμως παρατηρήθηκε αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες από την λήψη πρασουγρέλης (2,4% έναντι 1,8%) από την λήψη κλοπιδογρέλης. Επίσης η πρασουγρέλη εμφανίζεται βλαπτική σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ.

Οι TRILOGY-ACS³³ και ACCOAST³⁴, μελέτησαν ασθενείς με UA και NSTEMI που δεν υποβλήθηκαν σε PCI και σαν προθεραπεία σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία όπου αναδείχτηκε ότι δεν μειώθηκαν τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν κλοπιδογρέλη .Επιπλέον ως προθεραπεία η πρασουγρέλη συνδέθηκε με εμφάνιση επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή, χωρίς όμως να μειωθούν τα μείζονα ισχαιμικά επεισόδια.

Στην μελέτη PLATO αναδείχτηκε η υπεροχή της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου μέσα στο έτος αλλά υστερεί στους ασθενείς με συνοσηρότητες (νεφρική ανεπάρκεια,σακχαρώδης διαβήτης κλπ).

Συγκριτικά τώρα με την πρασουγρέλη από τις λίγες μελέτες που υπάρχουν, η PRAGUE-18 διευρεύνει τις επιπλοκές της χορήγησης τους πριν από πρωτογενή

PCI όπου δεν ανδείχτηκε σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0,503$) είτε μακροπρόθεσμα είτε βραχυπρόθεσμα (30 ημέρες-1 έτος) οπότε και η μελέτη διακόπηκε. Αντίθετα στην ISAR-REACT-5 η πρασουγγρέλη εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή στην μείωση των ποσοστών θανάτου, εμφράγματος και εγκεφαλικού ($p=0,006$) αλλά χωρίς ιδιαίτερη διαφορά στα αιμορραγικά επεισόδια, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν τικαγρερόλη. Παρόλα αυτά εξαιτίας του μικρού δείγματος και κάποιων σχεδιαστικών παραλήψεων δεν εδραιώνεται προς ώρας η υπεροχή της.

Ως προς τη δράση των αναστολέων P2Y₁₂ που σχετίζεται με τη χορήγησή τους (καθυστερημένη ή και εξασθενημένη αντιαιμοπεταλιακή δράση σε ασθενείς με STEMI) μελετήθηκαν διαφοροί τρόποι χορήγησης, δόσεων αλλά και η αλληλεπίδραση με αναλγητικά φάρμακα που τυχόν χορηγούνται. Στην μελέτη MOJITO στατιστικά σημαντική ήταν η αντιαιμοπεταλιακή δράση των μασώμενων ή θρυματισμένων δισκίων τικαγρελώρας έναντι των ολόκληρων ($p=0,006$). Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα στην COMPARE-CRUSH με μασώμενα δισκία πρασουγγρέλης έναντι ολόκληρων σε δόση φόρτισης.

Σχετικά με την δόση φόρτισης με τικαγρερόλη ή πρασουγγρέλη η δεύτερη εμφανίστηκε συνεπέστερη με αύξηση της δόσης στην αναστολή των αιμοπεταλίων (100mg έναντι 60 mg).

Η χρήση οπιοειδών πρέπει να αποφεύγεται προκειμένου να επιτυγχάνεται καλύτερη απορρόφηση των αναστολέων σύμφωνα με την μελέτη ON-TIME 3 όπου ανέδειξε παρόμοια αναλγητική δράση της παρακεταμόλης έναντι του Fentanyl αλλά καλύτερη απορρόφηση της τικαγρελώρας με τη χρήση της.

Οι μελέτες CHAMPION απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της κανγρελώρας ως συμπληρωματικής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας λόγω της ταχύτητας του μεταβολισμού του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής και ταχείας αποκατάστασης των αιμοπεταλίων μετά τη λήξη της. Θα πρέπει να ακολουθήσουν μελέτες που να συγκρίνουν την κανγρερόλη με τους αντίστοιχους αναστολείς που λαμβάνονται από το στόμα.

Οι αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης μελετήθηκαν στην τυχαιοποιημένη πολυκεντρική δοκιμή ON-TIME 2 και εμφάνισαν θετική επίδραση στο ST πριν και μετά την PCI

καθώς και χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας και επείγουσας επαναιμάτωσης αγγείου. Επίσης αναδειχτήκε σημαντική μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων καθώς και βελτίωση της αρχικής εικόνας θρόμβωσης. Παρόλο το καλό προφίλ του Tirofiban εμφανίζει υψηλά ποσοστά αιμορραγίας οπότε η δημιουργία φαρμάκου με υψηλότερη ασφάλεια είναι απαραίτητη.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αποτελούν τη βάση για τη θεραπεία και πρόληψη της θρόμβωσης. Η παθοφυσιολογία τους στηρίζεται στον καταρράκτη της πήξης δρώντας σε διαφορετικό μονοπάτι. Συνιστάνται επικουρικά στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την οξεία φάση των STEMI ή NSTEMI και ιδιαιτέρως κατά την PCI.¹ Η UFH είναι η βασική επιλογή σε ασθενείς με STEMI ή NSTEMI όπου δεν έχουν χορηγηθεί αντιπηκτικά κατά την PCI. Όμως δεν έχει γίνει αξιολόγηση χορήγησης σε ασθενείς με UA που κάνουν PCI.

Τα αποτελέσματα της ATOLL συνιστούν την ενοξαπαρίνη ως εναλλακτική της ηπαρίνης σε ασθενείς με STEMI εφόσον όμως η έρευνα είχε γίνει πριν την χρήση της τικαγρερόλης πρακτικά μπορεί να μην ισχύουν τα αποτελέσματά της, εκεί εμφανίζεται η έρευνα PENNIPCI όπου επανατοποθετεί την ενοξαπαρίνη σαν ελκυστική εναλλακτική της ηπαρίνης σε πρωτογενείς PCI κύρια σε ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή.

Η δοκιμή OASIS-5⁷⁰ καθόρισε ισαξία την φονταπαρινούξη με την ενοξαπαρίνη σε ασθενείς με NSTEMI και UA σε ότι αφορά την πρόληψη του θανάτου και της επανεμφάνισης ισχαιμίας βραχυπρόθεσμα αλλά της αιμορραγίας και θανάτου μακροπρόθεσμα. Αντίστοιχα η OASIS-6⁷¹ αφορούσε περιστατικά STEMI και αναδειχτηκε η υπεροχή της φονταπαρινούξης έναντι της ηπαρίνης ως αντιθρομβωτικής αγωγής όταν δεν υποβάλλονταν οι ασθενείς σε πρωτογενή PCI.

Μετά από διαδοχικές έρευνες (HORIZONS-AMI⁷², MATRIX⁷³) καθώς και οι μεταanalύσεις αυτών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της μπιβαλιρουδίνης συνιστάται ως εναλλακτική της ηπαρίνης σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία κατά την πρωτογενή PCI.

Σε ότι αφορά την χρήση των NOACs ταυτόχρονα με DAPT πλήθος μελετών (RE-DEEM⁷⁶ για δαβιγατράνη, APPRAISE για απιξαμπάνη, ATLAS ACS-2-TIMI46⁷⁸, ATLAS ACS-2-TIMI 51⁷⁹ για ριβοροξαμπάνη) οδήγησε στο συμπέρασμα

ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με DAPT(ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) η ριβοροξαμπάνη σε χαμηλή δόση αντισταθμίζοντας τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο σε πρόσφατο ACS. Ο συνδυασμός DAPT (πρασουγρέλη και τικαγρελόρη) με ριβοροξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ακόμη.

Κατακλείδα

Ο κάθε ασθενής είναι ιδιαίτερος και η αντιθρομβωτική του αγωγή πρέπει να είναι εξατομικευμένη αντισταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους. Η αξία της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι αδιαμφισβήτητη. Όλοι οι ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε επαναγγείωση θα πρέπει να ακολουθούν αγωγή με DAPT και όπου χρήζει να γίνεται συνδυασμός με NOACs. Υπάρχει ανάγκη περαιτέρω έρευνας για την ανάπτυξη νέων αντιθρομβωτικών φαρμάκων τα οποία αφενός θα έχουν άμεσα αποτελέσματα και χαμηλά ποσοστά αιμορραγικού κινδύνου και εφετέρου θα είναι εύχρηστα ακόμη και από τους ίδιους τους ασθενείς ώστε να καλυφθεί το κενό που υπάρχει από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη επαφή με το σύστημα υγείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2023;44(38):3720-3826.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019;40:237–269.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur. Heart J.* 2022;43:716–799.
5. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
6. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Validation of BARC bleeding criteria in patients with acute coronary syndromes: the TRACER trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2135–2144.
7. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann F-J, Schömig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:690–697.
8. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Schöller R, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin. Res. Cardiol.* 2012;101(4):305-12.

9. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1016–1027.
10. Vlachojannis GJ, Wilschut JM, Vogel RF, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. Effect of prehospital crushed prasugrel tablets in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction planned for primary percutaneous coronary intervention: the randomized COMPARE CRUSH trial. *Circulation.* 2020;31:2316–28.
11. Ohlmann P, Reydel P. Prehospital abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the randomized, double-blind MISTRAL study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:69–76.
12. Van't Hof, AW, Ten Berg J. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospitalinitiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:537–546.
13. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, both, or Neither Among 17,187 Cases of Suspected Acute MYOCARDIAL Infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;13:349–360.
14. Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clin. Cardiol.* 2012;35(11):673-81.
15. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL, et al. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am. J. Cardiol.* 2002;90:893–895.
16. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase 2-independent pathway. A 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation.* 2006;113:2888–2896.
17. FitzGerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. *Pharmacol. Ther.* 2011;130:213–225.

18. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ, et al. A prospective, blinder determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:961–965.
19. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. 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;32:71–86.
20. Peters RJ, Mehta SR. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682–1687.
21. Berger Jeffrey S, Sallum Rachel H. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am. Heart J.* 2012;164:153–162.
22. Steinhubl SR, Tan WA. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999;281:806–810.
23. Bertrand ME, Rupprecht HJ. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102:624–629.
24. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time Dependence of Platelet Inhibition After a 600-mg Loading Dose of Clopidogrel in a Large, Unselected Cohort of Candidates for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2005;111:2560–2564.
25. Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, Fabiszak T, Navarese EP, Goch A. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J. Thromb. Thrombolysis* 2011; 32:459–466.
26. Bates ER, Lau WC. Clopidogrel-drug interactions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 57:1251–1263.
27. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of

- drug-eluting stents (ADAPTDES): A prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614–623.
28. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Very E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): The randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395:1374–1381.
 29. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. New Directions in Antiplatelet Therapy. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:433–445.
 30. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A, Hagihara K, Jakubowski J, Hashimoto M, et al. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:1545–1551.
 31. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis In Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923–2932.
 32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2001–2015.
 33. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1297–1309.
 34. Wiviott SD, White HD. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non STsegment elevation myocardial infarction with or without angiography. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:605–613.
 35. Eli Lilly. EFFIENT (Prasugrel) Tablets. Prescribing Information. 2011.
 36. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:999–1010.
 37. Gurbel PA, Bliden KP. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients

- with stable coronary artery disease: The ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.
38. Cannon CP, Harrington RA. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy of acute coronary syndromes (PLATO): A randomized double blind study. *Lancet*. 2010;375:283–293.
 39. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–1067.
 40. James S, Angiolillo DJ, Cornel J, Erlinge D, Husted S, Kontny F, 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. Hear. J*. 2010;31:3006–3016.
 41. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes and a History of Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation* 2012;125:2914–2921.
 42. Motovska Z, Hlinomaz O. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016;134:1603–1612.
 43. Motovska Z, Hlinomaz O. One-year outcomes of prasugrel versus ticagrelor in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71:371–381.
 44. Schüpke S, Neumann FJ. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2019;381:1524–1534.
 45. Parodi G, Xanthopoulou I. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: The MOJITO study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65:511–512.
 46. Rollini F, Franchi F. Crushed Prasugrel Tablets in Patients with STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67:1994–2004.
 47. Vlachojannis GJ, Vogel RF, Wilschut JM, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. COMPARison of pre-hospital CRUSHed vs. uncrushed Prasugrel tablets in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary interventions:

- Rationale and design of the COMPARE CRUSH trial. *Am. Hear. J.* 2020;224:10–16.
48. Venetsanos D, Sederholm Lawesson S. Chewed ticagrelor tablets provide faster platelet inhibition compared to integral tablets: The inhibition of platelet aggregation after administration of three different ticagrelor formulations (IPAAD-Tica) study, a randomised controlled trial. *Thromb. Res.* 2017;149:88–94.
 49. Serenelli M, Pavasini R, Vitali F, Tonet E, Bilotta F, Parodi G, et al. Efficacy and safety of alternative oral administrations of P2Y₁₂-receptor inhibitors: Systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17:944–950.
 50. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:797–804.
 51. Alexopoulos D, Makris G. Onset of antiplatelet action with high (100 mg) versus standard (60 mg) loading dose of prasugrel in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Pharmacodynamic study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7:233–239.
 52. Kubica J, Adamski P. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: The randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur. Heart J.* 2016;37:245–252.
 53. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, 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.
 54. Parodi G, Bellandi B. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;8:e001593.
 55. Anne HT, Hermanides RS. Impact of opioids on P2Y₁₂ receptor inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction who are pre-treated with crushed ticagrelor: Opioids and crushed Ticagrelor In Myocardial infarction

- Evaluation (ON-TIME 3) trial. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2022;8:4–12.
56. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, French WJ, Price MJ, Saucedo JF, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: The platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J. Thromb. Thrombolysis* 2012;34:44–55.
 57. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981–1992.
 58. Selvarajah A, Tavenier AH. Feasibility and safety of cangrelor in patients with suboptimal P2Y₁₂ inhibition undergoing percutaneous coronary intervention: The Dutch Cangrelor registry. *Eur. Heart J. Open* 2021;1:oeab028.
 59. Muñoz-Lozano A, Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Recommendations for clinical practice. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013;7:197–213.
 60. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, Berg JT, Bollwein H, 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.
 61. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Eur. Hear. J.* 2009;30:2705–2713.
 62. Cutlip DE, Ricciardi MJ. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acutemyocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2003;92:977–980.
 63. ten Berg JM, van 't Hof AWJ, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2446–2455.
 64. Hermanides RS, van Werkum JW, Ottervanger JP, Breet NJ, Gosselink AM, van Houwelingen KG, et al. The effect of pre-hospital glycoprotein IIb-IIIa inhibitors

- on angiographic outcome in STEMI patients who are candidates for primary PCI. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2012;79:956–964.
65. Rao SV, Ohman EM. Anticoagulant Therapy for Percutaneous Coronary Intervention. Circ. Cardiovasc. Interv. 2010;3:80–88.
 66. Montalescot G, Cohen M, Salette G, Desmet WJ, Macaya C, Aylward PEG, et al. Impact of anticoagulation levels on outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: Insights from the STEEPLE trial. Eur. Hear. J. 2008;29:462–471.
 67. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: The international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011;378:693–703.
 68. Sumaya W, Parker WAE. Pharmacodynamic Effects of a 6-Hour Regimen of Enoxaparin in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PENNY PCI Study). Thromb. Haemost. 2018;118:1250–1256.
 69. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. Chest 2001;119:95S–107S.
 70. Yusuf SR, Mehta S. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2006;354:1464–1476.
 71. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006; 295:1519–1530.
 72. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 2008;358:2218–2230.
 73. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. N. Engl. J. Med. 2015;373:997–1009.
 74. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107–1115.
 75. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Olsen A-MS, Mikkelsen A, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients

- After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:981–989.
76. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: A randomized, double-blind, phase II trial. *Eur. Heart J.* 2011;32:2781–2789.
 77. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:699–708.
 78. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): A randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
 79. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:9–19.
 80. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur. Heart J.* 2019;40:2632–2653.
 81. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81–106.
 82. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary arterydisease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Associationfor Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39:213–260.
 83. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1981–1990.

84. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1045–1057.
85. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2015;36:1762–1771.
86. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2014;35:209–215.
87. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012;5:680–688.
88. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
89. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:2155–2166.
90. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal inpatients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur. Heart J.* 2016;37:1133–1142.
91. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1791–1800.
92. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1309–1320.
93. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1319–1330.

94. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205–218.
95. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am. J. Cardiol.* 2009;104:338–342.
96. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur. Heart J.* 2014;35:3155–3179.
97. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:818–825.
98. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FWA, De Smet BJGL, Adriaenssens T, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015;11:381–390.
99. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur. Heart J.* 2014;35:1888–1896.
100. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietilä M, Ylitalo A, Niemelä M, Vikman S, et al. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012;110:30–35.

101. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. *Circulation*. 2020;141:781–783.
102. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1513–1524.
103. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2423–2434.
104. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–1343.
105. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1509–1524.
106. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1103–1113.
107. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation*. 2019;139:604–616.
108. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
109. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol.* 2019;4:747–755.
110. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-

invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.

- 111.** Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KAA, Armstrong PW, Prabhakaran D, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013;382:605–613.
- 112.** Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, Grosseto D, Piovaccari G, Morici N, et al. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation* 2018;137:2435–2445.
- 113.** Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:930–942.
- 114.** Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009;30:655–661.
- 115.** Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2203–2216.
- 116.** Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849–1858.
- 117.** Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, et al. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012;33:2044–2053.
- 118.** Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
- 119.** Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results

- from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011;4:654–664.
120. Ndrepepa G, Neumann FJ, Schulz S, Fusaro M, Cassese S, Byrne RA, et al. Incidence and prognostic value of bleeding after percutaneous coronary intervention in patients older than 75 years of age. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014;83:182–189.
 121. Kikkert WJ, Delewi R, Ouweneel DM, van Nes SH, Vis MM, Baan J Jr., et al. Prognostic value of access site and nonaccess site bleeding after percutaneous coronary intervention: a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014;7:622–630.
 122. Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, Cannon CP, Harrington RA, Held C, et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention* 2015;11:737–745.
 123. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, Li Y, Delhay C, Wakabayashi K, et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am. Heart J.* 2010;159:871–875.
 124. Roy P, Bonello L, Torguson R, de LA, Lemesle G, Slottow TL, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am. J. Cardiol.* 2008;102:1614–1617.
 125. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* 2015;36:3238–3249.
 126. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:511–520.
 127. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566–1572.
 128. Stephan B, Schenk JF, Pindur G, Meiss C, Borchers H, Nemeh A, et al. Influence of bleeding on haemorheology and haemostasis in surgery. *Clin. Hemorheol. Micro.* 2010;46:183–188.

- 129.Campbell CL, Steinhubl SR, Hooper WC, Jozic J, Smyth SS, Bernstein D, et al. Bleeding events are associated with an increase in markers of inflammation in acute coronary syndromes: an ACUITY trial substudy. *J. Thromb. Thrombolysis* 2011;31:139–145.
- 130.Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL, et al. On behalf of the ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* (2017) 38, 1455–1462.
- 131.Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013;30:270–382.
- 132.Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9:1705–1712.
- 133.Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* 2015
- 134.Mahaffey KW, Hager R, Wojdyla D, White HD, Armstrong PW, Alexander JH, et al. Metaanalysis of intracranial hemorrhage in acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4:e001512.
- 135.RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-23.
- 136.Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010;268:40–49.

- 137.**Kume K, Yasuoka Y, Adachi H, Noda Y, Hattori S, Araki R, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2013;14:253–257.
- 138.**Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur. Heart J.* 2020;41:2183–2193.
- 139.**Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): developed by the Task Force on cardio oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43:4229–4361.
- 140.**Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC Council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2021;10:947–959.
- 141.**Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, DeBonis M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2018;39(34):3165-3241.
- 142.**Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.
- 143.**Gehin M, Storey RF, Bernaud C and Dingemanse J. Clinical pharmacology of selatogrel for self-administration by patients with suspected acute myocardial infarction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2023;19:10, 697-708.

144. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006;80(5):486–501.
145. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (intracoronary stenting and antithrombotic regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) trial. *Circulation* 2005;112(19):2946–2950.
146. Lee J, Hwang Y, Kang W, Seong SJ, Lim M-S, Lee HW, Dong-Seok Yim, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of clopidogrel in Korean healthy volunteers and stroke patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2012;52(7):985–995.
147. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, Lowery SM, Perkins EJ, Wrighton SA, et al. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metab. Dispos.* 2008;36(7):1227–1232.
148. Small DS, Li YG, Ernest CS, April JH, Farid NA, Payne CD, et al. Integrated analysis of pharmacokinetic data across multiple clinical pharmacology studies of prasugrel, a new thienopyridine antiplatelet agent. *J. Clin. Pharmacol.* 2011;51(3):321–332.
149. van Giezen J, Nilsson L, Berntsson P, Wissing B-M, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7(9):1556–1565.
150. Teng R, Maya J. Absolute bioavailability and regional absorption of ticagrelor in healthy volunteers. *J. Drug Assess.* 2014;3(1):43–50.
151. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steven R Steinhubl SR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* 2010;50(1):27–35.
152. Baldoni D, Bruderer S, Krause A, Gutierrez M, Gueret P, Astruc B, et al. A new reversible and potent P2Y₁₂ receptor antagonist (ACT-246475): tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in a first-in-man trial. *Clin. Drug Investig.* 2014;34(11):807–818.

- 153.**Juif PE, Boehler M, Dobrow M, Ufer M, Dingemanse J. Clinical pharmacology of the reversible and potent P2Y₁₂ receptor antagonist ACT-246475 after single subcutaneous administration in healthy male subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2019;59(1):123–130.
- 154.**Ufer M, Huynh C, van Lier JJ, Caroff E, Fischer H, Dingemanse J. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the P2Y₁₂ receptor antagonist selatogrel after subcutaneous administration in healthy subjects. *Xenobiotica* 2020;50(4):427–434.
- 155.**Zenklusen I, Hsin CH, Schilling U, Kankam M, Krause A, Ufer M, et al. Transition from syringe to autoinjector based on bridging pharmacokinetics and pharmacodynamics of the P2Y₁₂ receptor antagonist selatogrel in healthy subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2022;61(5):687–695.
- 156.**Storey RF, Gurbel PA, Ten Berg J, Bernaud C, Dangas GD, Frenoux J-M, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of single-dose subcutaneous administration of selatogrel, a novel P2Y₁₂ receptor antagonist, in patients with chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(33):3132–3140.
- 157.**Sinnaeve P, Fahrni G, Schelfaut D, Spirito A, Mueller C, Frenoux J-M, et al. Subcutaneous selatogrel inhibits platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(20):2588–2597.
- 158.**Zhang N, Xu W, Li O, Zhang B. The risk of dyspnea in patients treated with third-generation P2Y₁₂ inhibitors compared with clopidogrel: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):140.
- 159.**Khan N, Cox AR, Cotton JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral P2Y₁₂ inhibitors during the acute phase of a myocardial infarction: a systematic review. *Thromb. Res.* 2016;143:141–8.
- 160.**Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1016–1027.
- 161.**Vlachojannis GJ, Wilschut JM, Vogel RF, Lemmert ME, Delewi R, Diletti R, et al. Effect of prehospital crushed prasugrel tablets in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction planned for primary percutaneous coronary intervention: the randomized COMPARE CRUSH trial. *Circulation* 2020;31:2316–28.

162. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2019;13:1–21.
163. Van't Hof AWJ, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.
164. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1895–903.
165. Li J, Vootukuri S, Shang Y, Negri A, Jiang J-K, Nedelman M, et al. A novel α IIb β 3 antagonist for prehospital therapy of myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:2321–9.
166. Bor WL, Zheng KL, Tavenier AH, Gibson CM, Granger CB, Bentur O, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of subcutaneous administration of a novel glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, RUC-4, inpatients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention* 2021;17:e401–10.
167. Bentur OS, Li J, Jiang CS, Martin LH, Kereiakes DJ, Collier BS. Application of Auxiliary VerifyNow Point-of-Care Assays to Assess the Pharmacodynamics of RUC-4, a Novel α IIb β 3 Receptor Antagonist. *TH Open.* 2021;5(3):e449-e460.
168. Rikken SAOF, Selvarajah A, Hermanides RS, Collier BS, Gibson CM, Granger CB, et al. CELEBRATE investigators. Prehospital treatment with zalunfiban (RUC-4) in patients with ST- elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the CELEBRATE trial. *Am. Heart J.* 2023;258:119-128.
169. Presume J, Ferreira J, Ribeiras R. Factor XI Inhibitors: A New Horizon in Anticoagulation Therapy. *Cardiol. Ther.* 2024;13:1–16.
170. Preis M, Hirsch J, Kotler A, Zoabi A, Stein N, Rennert G, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 2017;129(9):1210–1215.
171. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, et al. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent

adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *Circulation* 2022;146(16):1196–206.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Πίνακας Ι1. Ορισμός και διατύπωση προς χρήση των κατηγοριών σύστασης.

Classes of recommendations

	Definition	Wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2023

©ESC 2023

Πίνακας Ι2. Τα επίπεδα τεκμηρίωσης.

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2023