



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ"

υπό

Πλιάτσικα Μαρία

Καρδιολόγο

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων - (Επιβλέπων),*
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,*
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

Γενικό Μέρος

1.Εισαγωγή

2.Αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου/Θεραπευτικός Αλγόριθμος

3.Φαρμακευτική αγωγή

4.Φαρμακευτική θεραπεία για τη συμπτωματική βελτίωση ασθενών με στεφανιαία νόσο

A. Θεραπείες πρώτης γραμμής

B. Θεραπείες δεύτερης γραμμής

Ειδικό Μέρος

1.Μέθοδος Αναζήτησης

2.Αντιθρομβωτικές Μελέτες

3.Αντιαιμοπεταλιακές Στρατηγικές

4.Εφαρμόζοντας αντι-αιμοπεταλιακές στρατηγικές

5.Διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και άλλα από του στόματος αντι-θρομβωτικά

Συνοπτικά

Αναφορές

DAPT- διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

ASCVD- Atherosclerotic Cardiovascular Disease

CFR- Coronary flow reserve

CABG- Coronary artery bypass graft surgery

PCI- Percutaneous coronary intervention

FFR- Fractional flow reserve

STEMI- acute ST-elevation myocardial infarction

CCS- Canadian Cardiovascular Society

ΟΣΣ- Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

ΕΜ- Έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΣΝ- Στεφανιαία νόσος

CHA2DS2-VASc- Evaluates ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation

HAS-BLED score- Score for Major bleeding risk estimates risk of major bleeding for patients on anticoagulation to assess quality of atrial fibrillation care

ACS- Acute coronary syndrome

TIMI- Thrombolysis In Myocardial Infarction

CAD- Coronary artery disease

PAD- Peripheral arterial disease

ASA- atrial septal aneurysm

CV- cardiovascular disease

MACE- Major adverse cardiovascular events

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**“ANTITHROMBOTIC TREATMENT FOR THE SECONDARY
PREVENTION OF CORONARY DISEASE”**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω το μεταπτυχιακό «*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*»

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι από τις πλέον συχνές παθήσεις που προσβάλλουν τον άνθρωπο και η σημαντικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών και ανδρών στην Ευρώπη. Ευθύνονται για το 50% από όλους τους θανάτους στην Ευρώπη, προκαλώντας πάνω από 4,35 εκατομμύρια θανάτους κάθε έτος στα 52 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής ζώνης 17,7 εκατομμύρια παγκοσμίως ετησίως. Επί τέσσερις δεκαετίες, η αντιθρομβωτική θεραπεία με ασπιρίνη υπήρξε ο ακρογωνιαίος λίθος της δευτερογενούς πρόληψης για ασθενείς με χρόνια αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD). Δυστυχώς, παρά τη χρήση θεραπειών με βάση τις αποδείξεις, οι ασθενείς με ASCVD συνεχίζουν να εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα σημαντικά δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο - με ρυθμό περίπου 2%-4% ετησίως. Για την αντιμετώπιση αυτού του συνεχιζόμενου κινδύνου, αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εντατικότερων αντιθρομβωτικών στρατηγικών μέσω της παρατεταμένης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT), συνδυάζοντας ανταγωνιστές υποδοχέα P2Y12 και χαμηλής δόσης ασπιρίνης ή εναλλακτικά εφαρμόζοντας μια προσέγγιση αναστολής διπλής οδού, με χαμηλή δόση αντιπηκτικού (non-vitamin K ανταγωνιστών) και αντιαιμοπεταλιακό με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Και οι δύο στρατηγικές συνδυασμού έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια αλλά με κόστος αυξημένων αιμορραγικών γεγονότων. Η κλινική εφαρμογή αυτών των αντιθρομβωτικών στρατηγικών απαιτεί από τους κλινικούς ιατρούς να αξιολογήσουν και να εξισορροπήσουν τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών και αιμορραγικών συμβαμάτων σε έναν μεμονωμένο ασθενή. Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί μπορεί επίσης να χρειαστεί να προσαρμόσουν τις αντιθρομβωτικές στρατηγικές τους για να επιτύχουν τα καλύτερα αποτελέσματα

των ασθενών, καθώς το ASCVD είναι μια προοδευτική ασθένεια και οι κίνδυνοι καρδιαγγειακών ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων μπορεί να αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Αναζητήσαμε για το παρόν άρθρο ανασκόπησης στο pub med πρόσφατη βιβλιογραφία για την αντιθρομβωτική αγωγή για την δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου με τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: coronary disease, prophylactic antithrombotic treatment, secondary prophylactic antithrombotic treatment. Αυτό το άρθρο ανασκόπησης εξετάζει πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία από πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες και παρέχει μια πρακτική προσέγγιση στην εφαρμογή της DAPT και της διπλής οδού αντιθρομβωτικής θεραπείας στη μακροχρόνια αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια ASCVD.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή, στεφανιαία νόσος

Abstract

Cardiovascular disease is one of the most common human diseases and the most important cause of death among women and men in Europe. They account for 50% of all deaths in Europe, causing more than 4.35 million deaths each year in the 52 member states of the World Health Organization, and 17.7 millions worldwide annually. For 4 decades, antithrombotic therapy with aspirin has been the cornerstone of secondary prevention for patients with chronic atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Unfortunately, despite the use of evidence-based therapies, patients with ASCVD continue to have recurrent major adverse cardiovascular events including death, myocardial infarction, and stroke at a rate of approximately 2%-4% per year. To combat this continuing risk, several recent trials have evaluated the efficacy and safety of more intensive antithrombotic strategies through prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT), combining a P2Y₁₂ receptor antagonists and low-dose aspirin, or alternatively applying a dual pathway inhibition approach, combining low-dose non-vitamin K antagonist anticoagulant and low-dose aspirin. Both combination strategies have been shown to reduce recurrent ischemic events but at the cost of increased bleeding events. The clinical application of these antithrombotic strategies requires clinicians to assess and balance the risk of recurrent ischemic and bleeding events in an individual patient. Furthermore, clinicians may also need to adapt their antithrombotic strategies to achieve best patient outcomes, as ASCVD is a progressive disease and the risks of cardiovascular ischemic and bleeding events may shift over time. In the current review article we searched pub med with the following key words: coronary disease, prophylactic antithrombotic treatment, secondary prophylactic antithrombotic treatment and we

present up to date data on the antithrombotic prophylaxis for the prevention of the secondary coronary disease.

Key words: coronary disease, antithrombotic treatment

Γενικό μέρος

1. Εισαγωγή

Σήμερα τα καρδιαγγειακά επεισόδια και η στεφανιαία νόσος, αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας στις χώρες του δυτικού κόσμου. Ο κύριος λόγος είναι η αύξηση της αθηροθρόμβωσης, η οποία αποτελεί τη μείζονα αιτία καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον γενικό πληθυσμό. Το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου οφείλεται στην παρουσία των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Από τις επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται μία αύξηση του ποσοστού της θνητότητας στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες τα τελευταία 30 χρόνια. Η θνητότητα ωστόσο φαίνεται ελατωμένη στις ανεπτυγμένες χώρες.[1] Στην Ευρωπαϊκή ένωση και τις Η.Π.Α, τα οφέλη από τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, τη μείωση της καπνιστικής συνήθειας, την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και της στεφανιαίας νόσου έχουν ξεκινήσει να αντiroπούν η ραγδαία αύξηση της νοσογόνου παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.[1] Στη χώρα μας οι παχύσαρκοι σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και των δύο φύλων, καθώς και οι καπνιστές, αποτελούν από τα υψηλότερα ποσοστά της Ευρώπης.

Η αγγειακή αθηροθρόμβωση είναι μία παθοφυσιολογική οντότητα κατά την οποία οι αθηρωματικές πλάκες, εμφανίζουν ρήξη ή διάβρωση της λεπτής, αδύνατης ινώδους κάψας τους και έκθεση του νεκρωτικού υλικού του πυρήνα τους σε στοιχεία του αίματος. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία μικροθρομβώσεων ή μεγαλύτερων ενδοαυλικών θρόμβων. Η αθηροθρόμβωση επηρεάζει εκτός των στεφανιαίων αγγείων και το υπόλοιπο αρτηριακό σύστημα. Οι καρωτίδες και οι αρτηρίες των κάτω μελών του σώματος εμφανίζουν τη μεγαλύτερη προδιάθεση για αθηροσκλήρυνση. Ένα αθηροθρομβωτικό στεφανιαίο επεισόδιο μπορεί να είναι (όπως και στα άλλα αγγεία)

ασυμπτωματικό ή να οδηγήσει σε οξεία σύνδρομα. Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι μια χρονοβόρος διαδικασία, ενώ η παρουσία κλινικών συμβαμάτων (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος, ασταθής στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο) δύναται να εμφανισθεί σε σύντομα χρονικά διαστήματα.[2] Η αρτηριοπάθεια σε μία βλάβη ενός αγγείου αυξάνει τους κινδύνους να εμφανιστεί κλινική εικόνα από άλλη αρτηριακή βλάβη. Έχει φανεί τόσο σε μελέτες, όσο και στην κλινική πράξη ότι μερικοί ασθενείς εμφανίζουν ταυτόχρονα ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας και στεφανιαίας νόσου είναι δηλ. «παν-αγγειοπαθείς» και γι' αυτό ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για μελλοντικές αγγειακές επιπλοκές.

Είναι γνωστό ότι η αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί μία συνεχή διαδικασία στένωσης σε έδαφος προοδευτικής αθηρωματικής στένωσης του αυλού και ταυτόχρονα αναδιαμόρφωσης του στεφανιαίου αγγείου ("remodeling"). Έχει παρατηρηθεί ότι μία υφολική ή ολική απόφραξη του αυλού μπορεί να προκύψει αιφνίδια είτε από: 1) Μη αιμοδυναμικώς σημαντικές στενώσεις σε πλάκες. 2) Προϋπάρχουσα αιμοδυναμικώς σημαντική στένωση. 3) Το 1/3 των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων προκύπτει από σημαντικά στενωμένες στεφανιαίες αρτηρίες. Έχει φανεί ότι περίπου τα 2/3 των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων προκύπτουν από μη-σημαντικά στενωμένες στεφανιαίες αρτηρίες

Παθοφυσιολογικές έννοιες σχετιζόμενες με τη στεφανιαία νόσο:

1) Μυοκαρδιακή προστασία: 1) Αυτή μπορεί να επιτευχθεί από τον σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας, δηλαδή την παλίνδρομη άρδευση της αποφραγμένης δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας από την αριστερή στεφανιαία αρτηρία. 2) Ισχαιμική ``προετοιμασία`` της αριστερής κοιλίας, δηλαδή με επεισόδια στηθάγχης πριν την

εγκατάσταση του εμφράγματος. 3) Ισχαιμική μετα-προσαρμογή, δηλαδή πολλαπλές 0.5-λεπτες αποφράξεις με μπαλόνι της αμέσως προηγουμένως διανοιχθείσας εμφραγματικής αρτηρίας σε STEMI. 4) Μείωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, κάτι το οποίο αποτρέπει τη νέκρωση και είναι υπό προϋποθέσεις αναστρέψιμη. Είναι ένα σημαντικό τμήμα του δυσλειτουργούντος μυοκαρδίου το οποίο παραμένει βιώσιμο.

Βιώσιμο μυοκάρδιο

Βιώσιμο θεωρείται το υποσυστελλόμενο μυοκάρδιο το οποίο εμφανίζει ενδείξεις μη οριστικά νεκρωμένου ιστού με διάφορες μεθόδους ανίχνευσης βιωσιμότητας. 5) Υπάρχει το ``ζαλισμένο`` μυοκάρδιο μετά από έμφραγμα παρά την ύπαρξη βαθιάς εμφραγματικής αρτηρίας, το οποίο αναρρώνει μερικώς ή πλήρως μετά βδομάδες αυτόματα. 6) Το χειμάζον μυοκάρδιο, λόγω σοβαρά μειωμένης παροχής αίματος από σοβαρή, παραμένουσα στένωση της εμφραγματικής αρτηρίας. Τα αγγεία αυτά αναρρώνουν μερικώς ή πλήρως μετά από επαναιμάτωση / επαναγγείωση με αγγειοπλαστική ή εγχείρηση.

2) Στεφανιαία εφεδρεία ροής: Αιμοδυναμική μέτρηση σκοπός της οποίας είναι να καταδείξει την ύπαρξη αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης $\geq 70\%$ στένωση της διαμέτρου του αυλού για τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και την περισπώμενη αρτηρία ή $> 50\%$ για το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Συνήθως αυτού του τύπου οι στενώσεις χρήζουν επαναγγείωσης με CABG ή PCI. Ακόμη μπορεί να γίνει προσδιορισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής με σύρμα ροής Doppler. Προσδιορισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής έμμεσα: Ο καταγραφέας πίεσης καταγράφει την αρχική και στη συνέχεια την υπεραιμική πίεση του αίματος μετά την στένωση της αρτηρίας. Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης

αυξάνεται η καρδιακή παροχή αίματος για να ανταποκριθεί στις αυξημένες ανάγκες των περιφερικών ιστών σε οξυγόνο.

Ορισμός στηθάγχης, ισοδύναμα στεφανιαίας νόσου και κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου.

Στηθάγχη ορίζεται ο συσφικτικός πόνος με διάχυτη οπισθοστερνική εντόπιση. Εκλύεται συνήθως στη σωματική κόπωση. Διαρκεί 3-15 λεπτά. Υφίεται συνήθως μετά τη λήψη υπογλωσσίων νιτροδών δισκίων, ή τη διακοπή της σωματικής κόπωσης. Όταν δεν υφίεται ο πόνος των στηθαγχικών ενοχλημάτων τότε μπορεί να οφείλονται είτε σε έμφραγμα εν εξελίξει ή σε θωρακικό άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα κακοδιαθεσίας, κρύου ιδρώτα, εμετού, συγκοπτικού επεισοδίου και αδυναμίας. Επίσης μπορεί να εμφανίζει αντανάκλασεις συνήθως στο αριστερό χέρι, και/ή στη ράχη.

Οι συνθήκες που μπορεί να επηρεάσουν την έκλυση στηθάγχης είναι οι ακόλουθοι:

1) Σωματική κόπωση-άσκηση, 2) Πρωινή δραστηριότητα, 3) Έκθεση σε ψύχος, 4) Βαριά γεύματα, 5) Συναισθηματική φόρτιση. Σπάνιοι εκλυτικοί παράγοντες: 1) Κατάκλιση, 2) Νυκτερινή στηθάγχη. Τα ισοδύναμα της στηθάγχης μπορεί να είναι τα ακόλουθα ενοχλήματα και να εμφανιστούν χωρίς προκάρδιο στηθαγχικό άλγος: 1) Επιγαστραλγία, 2) Εύκολη κόπωση, 3) Δύσπνοια στην εύκολη κόπωση, 4) Κρύα εφίδρωση. Η στηθάγχη μπορεί να εμφανίζει είτε σταθερούς είτε ασταθείς χαρακτήρες.

Τα κλινικά ισοδύναμα της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνουν; 1) την περιφερική, αποφρακτική αρτηριοπάθεια, 2) το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 3) το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής. Ακόμη συμπεριλαμβάνεται και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν τις ίδιες καρδιαγγειακές επιπλοκές με τους αγγειοπαθείς ασθενείς. Τα άτομα αυτά έχουν συνήθως την λεγόμενη σιωπηρή

ισχαιμία του μυοκαρδίου.[3] Μέτριου ή υψηλού κινδύνου ασθενείς για στεφανιαία νόσο ελέγχονται με στεφανιογραφία. Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σιωπηρή ισχαιμία απαιτεί την ίδια θεραπευτική αντιμετώπιση με τη συμπτωματική νόσο, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η πρόγνωση και στις δύο καταστάσεις είναι η ίδια.

2.Αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου/Θεραπευτικός Αλγόριθμος

Πρώτα απ' όλα η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου είναι φαρμακευτική. Ωστόσο, πλέον στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάζεται και η επεμβατική προσέγγιση, δηλαδή αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών ή/και αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[4]

3.Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή της στεφανιαίας νόσου βασίζεται σε φάρμακα που έχουν σαν στόχο την παράταση της επιβίωσης, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη δευτερογενή πρόληψη. Τα φάρμακα που τροποποιούν τη φυσική ιστορία της νόσου και μειώνουν ανεπιθύμητα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, οι στατίνες και η ασπιρίνη. Όλες οι υπόλοιπες θεραπείες στοχεύουν στην βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών. Η βασική αγωγή είναι η ίδια για όλες τις υποκατηγορίες της στεφανιαίας νόσου. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις στις περιπτώσεις που: α) υπάρχει έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, β) απαιτείται αντιαμοπεταλιακή ή/και αντιπηκτική αγωγή και γ) υπάρχει ανθεκτική στηθάγχη. Κατά την επιλογή της κατάλληλης αγωγής υπάρχουν δύο σημεία που χρήζουν ειδικής προσοχής:

A. Η χορήγηση αντιαμοπεταλιακής ή/και αντιπηκτικής αγωγής παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες και πολλούς πιθανούς συνδυασμούς που αφορούν την επιλογή των

φαρμάκων και τη διάρκεια της θεραπείας. Παραθέτουμε πιο κάτω τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Τονίζεται ότι, ο κάθε ασθενής αποτελεί ξεχωριστή περίπτωση και πρέπει η θεραπεία να εξατομικεύεται. Όμως, πάντα προσπαθούμε να συμβαδίζουμε με τις οδηγίες. Τα ερωτήματα υπάρχουν όταν απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, δηλαδή συνήθως εάν έχει προηγηθεί αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών με τοποθέτηση stent. Η επιλογή φαρμάκου είναι το πρώτο βήμα. Η ασπιρίνη είναι πάντα η βασική και απαραίτητη επιλογή στη διπλή αγωγή. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα το δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό που επιλέγεται (εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις) είναι η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη. Στη σταθερή στεφανιαία νόσο προβάδισμα έχει η κλοπιδογρέλη. Η δεύτερη απόφαση είναι η διάρκεια της διπλής αγωγής που μπορεί να κυμαίνεται από 1 μήνα (η ελάχιστη χρονική διάρκεια της διπλής αγωγής είναι πάντως καλύτερα να είναι οι 3 μήνες, (εάν αυτό είναι εφικτό) έως και περισσότερο από 36 μήνες. Σε αυτή την απόφαση το κριτήριο είναι η ισορροπία μεταξύ αιμορραγικού κινδύνου και κινδύνου θρόμβωσης του stent. Έχουν προταθεί αρκετά scores που αξιολογούν αυτούς τους κινδύνους και προτείνουν χρονική διάρκεια της διπλής αγωγής. Τα δύο πιο καθιερωμένα είναι το DAPT score και το PRECISE-DAPT score . Ο υπολογισμός τους γίνεται εύκολα από το internet, για το PRECISE-DAPT score, ή και άμεσα, για το DAPT score, ο υπολογισμός του οποίου είναι πιο απλός. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των ΟΣΣ που αντιμετωπίζονται συντηρητικά (χωρίς αγγειοπλαστική) η τικαγκρελόρη προτιμάται σαν 2^ο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο σε συνδυασμό πάντα με την ασπιρίνη και εναλλακτικά το 2^{ης} επιλογής φάρμακο είναι η κλοπιδογρέλη. Η πρασουγρέλη αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς. Στην περίπτωση που αποφασιστεί η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν του έτους, στους ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη που χρήζει θεραπείας, δεύτερο προηγούμενο ΕΜ, ενδείξεις

πολυαγγειακής ΣΝ, ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μη τελικού σταδίου) ως δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό (εκτός της ασπιρίνης) θα μπορούσε να προτιμηθεί η τικαγρελόρη 60 mg (δισ ημερησίως) έναντι των κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη. Δηλαδή, η τικαγρελόρη 90 mg (δισ ημερησίως) και η πρασουγρέλη δεν χορηγούνται πέραν του έτους από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Όταν γίνεται η αλλαγή από το ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο στο άλλο, οποιαδήποτε χρονική στιγμή, είναι καλό να τηρούνται οι κανόνες από την πανευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία.[4] Όταν εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή απαιτείται η χορήγηση και αντιπηκτικής αγωγής (κολπική μαρμαρυγή, μεταλλικές βαλβίδες, κ.ά.) χρειάζεται ακόμη μεγαλύτερη προσοχή γιατί αυξάνεται πολύ ο αιμορραγικός κίνδυνος. Ο ασθενής χρειάζεται να λάβει για κάποιο διάστημα τριπλή αγωγή (αντιπηκτικό και 2 αντιαιμοπεταλιακά). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε αρκετές περιπτώσεις η διπλή αγωγή (αντιπηκτικό και 1 αντιαιμοπεταλιακό) είναι επαρκής. Για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου συνήθως χρησιμοποιείται το CHA₂DS₂-VASc score και για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου το HAS-BLED score. Επισημαίνουμε ότι, όταν χορηγείται τριπλή αγωγή προτιμάται η κλοπιδογρέλη έναντι των τικαγκρελόρη και πρασουγρέλη. Όταν χορηγείται εξαρχής διπλή αγωγή η επιλογή του ενός αντιαιμοπεταλιακού είναι η κλοπιδογρέλη (μελέτη WOEST). Όταν η τριπλή αγωγή μετατρέπεται σε διπλή, η επιλογή του ενός αντιαιμοπεταλιακού είναι ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Τέλος, μετά το έτος ο ασθενής λαμβάνει μόνον αντιπηκτικά, χωρίς αντιαιμοπεταλιακά. Δύο πρόσφατες μελέτες (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI) απέδειξαν ότι η διπλή αγωγή με τα δύο νεότερα αντιπηκτικά ριβαροξαμπάνη και νταμπικατράνη και ένα αντιαιμοπεταλιακό είναι εξίσου αποτελεσματική και πιο ασφαλής από πλευράς αιμορραγιών. Το αντιαιμοπεταλιακό που χρησιμοποιήθηκε ήταν όχι μόνον η κλοπιδογρέλη αλλά και τα νεότερα (τικαγκρελόρη και πρασουγρέλη). Αυτές οι δύο μελέτες δεν έχουν προλάβει να συμπεριληφθούν στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017

αλλά η πρακτική που προτείνουν είναι γενικά αποδεκτή. Δύο ακόμη αντίστοιχες μελέτες (AUGUSTUS και ENTRUST AF-PCI) με τα άλλα δύο νεότερα αντιπηκτικά, αμπιξαμπάνη και εντοξαμπάνη αναμένονται.[5]

4. Φαρμακευτική θεραπεία για τη συμπτωματική βελτίωση ασθενών με στεφανιαία νόσο

A. Θεραπείες πρώτης γραμμής

Για τη συμπτωματική βελτίωση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν ως πρώτης γραμμής θεραπείες τους βήτα αναστολείς, τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τα νιτρώδη βραχείας και μακράς δράσεως.

A) Βήτα αναστολείς

Οι βήτα αναστολείς βελτιώνουν την ισχαιμία και τα συμπτώματα κυρίως μέσω μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου. Οι βήτα-1 εκλεκτικοί αποκλειστές μετοπρολόλη (δόση στόχος 100 mg μία φορά την ημέρα), ατενολόλη (δόση στόχος 100 mg μία φορά την ημέρα ή 50 mg δύο φορές την ημέρα) και βισοπρολόλη (δόση στόχος 10 mg μία φορά την ημέρα) έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης. Αυτά τα φάρμακα δεν υποστηρίζονται μόνο από την εμπειρία αλλά και από αποτελέσματα που έχουν συγκεντρωθεί τις τελευταίες δεκαετίες και επιπλέον παρουσιάζουν βελτιωμένη ανοχή στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι βήτα αναστολείς έχουν αποδεδειγμένα μειώσει τη θνητότητα των ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο και καρδιακή

ανεπάρκεια. Παρόλο που δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι βήτα αναστολείς βελτιώνουν τα συμπτώματα και αυξάνουν τον ουδό της ισχαιμίας και των αρρυθμιών σε ποικίλες κλινικές περιπτώσεις, δεδομένα σχετικά με το πιθανό όφελος τους στη θνητότητα υπάρχουν μόνο για ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Έτσι, οι βήτα αναστολείς είναι η θεραπεία εκλογής για τη στηθάγχη σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης και της βελτίωσης επιβίωσης. Στους υπόλοιπους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα. Συμπερασματικά, οι βήτα αναστολείς παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της αντι-ισχαιμικής θεραπείας των ασθενών με σταθερή στηθάγχη.[5]

B) Αναστολείς ασβεστίου

Οι αναστολείς ασβεστίου μειώνουν τη στηθάγχη μέσω της αναστολής του προς τα έξω ρεύματος ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μυοκαρδίου, του συστήματος αγωγιμότητας και των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων στις στεφανιαίες αρτηρίες και στα περιφερικά αγγεία. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι αναστολείς ασβεστίου στην Ελλάδα είναι η αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, βεραπαμίλη και νιφεδιπίνη. Οι αναστολείς ασβεστίου αποτελούν μια μη ομοιογενή ομάδα φαρμάκων. Η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, ενώ οι διυδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, αμιλοδιπίνη και φελοδιπίνη) μπορεί να προκαλέσουν διέγερση του συμπαθητικού που αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό. Η διέγερση του συμπαθητικού μπορεί να μειώσει σε κάποιο βαθμό την αντι-στηθαγχική δράση των αναστολέων ασβεστίου. Έτσι, ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού μέσω

άλλων φαρμάκων πιθανά να ωφελήσει τους ασθενείς που λαμβάνουν διυδροπυριδίνες. Η αντιστηθαγική δράση των αναστολέων ασβεστίου έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες και θεωρείται συγκρίσιμη με αυτή που επιτυγχάνεται μέσω της θεραπείας με βήτα αναστολείς. Επιπρόσθετα, οι αναστολείς ασβεστίου χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις για προγνωστικά οφέλη στη συμπτωματική αντιμετώπιση των ασθενών.[4]

Γ) Νιτρώδη βραχείας και μακράς δράσης

Τα νιτρώδη είναι αποτελεσματικά φάρμακα στη μείωση της στηθάγχης και επιπλέον βελτιώνουν την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, δεν φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση στη βελτίωση της νοσηρότητας και της θνητότητας των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η χρήση των νιτρωδών βραχείας δράσης; αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ τα νιτρώδη μακράς δράσης αποτελούν δεύτερης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες.

Β. Θεραπείες δεύτερης γραμμής

Στην περίπτωση της ανθεκτικής στηθάγχης σαν 2ο βήμα οι επιλογές είναι η ρανολαζίνη ή/και η ιβαμπραδίνη. Η ρανολαζίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η ένδειξη της ιβαμπραδίνης αφορά ασθενείς που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα $>70/\text{min}$.

A) Ρανολαζίνη

Η ρανολαζίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των καθυστερημένων ρευμάτων νατρίου στα ισχαιμικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Μειώνει τη διαστολική τοιχωματική τάση στη διάρκεια της ισχαιμίας, διευκολύνει την διαστολική πλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών και διακόπτει το φαύλο κύκλο της ισχαιμίας αυξάνοντας την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση των στηθαγχικών επεισοδίων με τη χρήση της ρανολαζίνης επιπρόσθετα στη θεραπεία με βήτα αναστολέα ή αναστολέα διαύλων ασβεστίου. Στη μελέτη MERLIN-TIMI 36 η ρανολαζίνη μείωσε τα επεισόδια της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας σε ασθενείς με χωρίς ανάσπαση του ST οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπλέον, η ρανολαζίνη έχει ουδέτερο αιμοδυναμικό προφίλ χωρίς να προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία. Συνιστάται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης.

B) Ιβαμπραδίνη

Η ιβαμπραδίνη είναι ένας επιβραδυντής του φλεβοκόμβου, ο οποίος μειώνοντας την καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και σταθερή στεφανιαία νόσο μειώνει τα στηθαγχικά επεισόδια. Επίσης, η χορήγηση ιβαμπραδίνης έχει δείξει σημαντικό όφελος στη βελτίωση καρδιαγγειακής θνητότητας/νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Συνιστάται η χορήγηση της για τη μείωση των στηθαγχικών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα >70/λεπτό που βρίσκονται σε βέλτιστη αγωγή με βήτα αναστολέα.

Ειδικό Μέρος

1.Μέθοδος Αναζήτησης

Χρησιμοποιήσαμε την μηχανή αναζήτησης Pub Med με τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: coronary disease, prophylactic antithrombotic treatment, secondary prophylactic antithrombotic treatment. Βρήκαμε 20 άρθρα με αυτές τις λέξεις κλειδιά και από αυτά επιλέξαμε 4 review άρθρα απ'όπου και πήραμε πληροφορίες.

2.Αντιθρομβωτικές Μελέτες

Οι πρώτες δοκιμές της χρόνιας αντιθρομβωτικής θεραπείας για ασθενείς με ASCVD εστιάστηκαν στους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Για παράδειγμα, η μελέτη σε επανέμφραγμα με βαρφαρίνη (WARIS) έδειξε ότι, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή (μέσος όρος 37 μηνών) με θεραπευτική δόση ανταγωνιστή βιταμίνης K θα μπορούσε να μειώσει (RR 0,76, 95% CI 4% -44%, P = 0,027) και την επανεμφάνιση (RR 0,66, 95% CI 19% -54%, P = .0007) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, και να ελατώσει την σοβαρή αιμορραγία μετά σε κάθε χρόνο θεραπείας.[6] Δεδομένου των δυσκολιών παρακολούθησης των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, το επόμενο σετ δοκιμών εξέτασε την αντιαμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη. Οι συνεργάτες του AntiThrombotic Trialists (ATT) συγκέντρωσαν τα δεδομένα από τις δοκιμές της αντιαμοπεταλιακής θεραπείας και κατέδειξαν ότι η ασπιρίνη προκάλεσε μείωση κατά 20% των κύριων δυσμενών καρδιαγγειακών επεισοδίων (RR 0,80, 95% CI 0,73-0,88) και 10% μείωση της θνησιμότητας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με αυξημένο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 1,39, 95% CI 1,08-1,78), θανατηφόρο αιμορραγικό

εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 1,74, 95% CI 1,20-2,53) και γαστρεντερική αιμορραγία (RR 1,54, 95% CI 1,30-1,82).[7] Με βάση το χαμηλό κόστος και την ευκολία χρήσης, η ασπιρίνη έγινε γρήγορα η κυρίαρχη αντιθρομβωτική θεραπεία για δευτερογενή πρόληψη.[8] Εξάλειψη του υπολειπόμενου κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Παρά την εφαρμογή ασπιρίνης και άλλων θεραπευτικών αγωγών δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με χρόνια καρδιαγγειακή νόσο, οι κλινικές δοκιμές και τα μητρώα αποδεικνύουν ότι υπάρχει κίνδυνος επανεμφανιζόμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων 2% -8% κάθε χρόνο.[9-13] Η αξιολόγηση των μεμονωμένων κινδύνων από ισχαιμικά και αιμορραγικά επεισόδια είναι δύσκολη, διότι ο κίνδυνος εξαρτάται από τα μη τροποποιήσιμα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία και φύλο), συνυπάρχουσες ιατρικές παθήσεις (διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια κλπ.) και χρονικούς παράγοντες όπως ο χρόνος μετά από πρόσφατη οξεία ισχαιμία ή διαδικασία επαναγγείωσης. Στο μητρώο αναπροσαρμογής της αθηροθρόμβωσης για τη συνεχιζόμενη υγεία (REACH), η εμφάνιση ενός πρόσφατου ισχαιμικού συμβάντος κατά το παρελθόν έτος συνδέθηκε με αύξηση κατά N70% κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων (λόγος κινδύνου 1,71 [HR], 95% CI 1,57-1,85, P<.001).[14] Πολυαγγειακή νόσος, όπου ένας ασθενής εμφανίζει αθηροσκλήρωση σε τουλάχιστον 2 αγγειακές περιοχές (στεφανιαία, περιφερική και / ή εγκεφαλική), συσχετίστηκε με διπλασιασμό (1,99 HR, 95% CI 1,78-2,24, P<.001) του κινδύνου ανεπιθύμητων ισχαιμικών γεγονότων.[14] Έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλινικές βαθμολογίες για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων και η χρήση τους υποστηρίζεται από τις κατευθυντήριες γραμμές.[15, 16]

Παρόλα αυτά, δεν εφαρμόζονται με συνέπεια στην κλινική πρακτική και μπορεί να μην εκτιμούν με ακρίβεια τον κίνδυνο ενός μεμονωμένου ασθενούς. Αν και το τυπικό

σημαντικό αρνητικό καρδιακό τελικό σημείο θανάτου, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο έχει εύλογα συνεπείς ορισμούς σε όλες τις δοκιμές, οι ορισμοί αιμορραγίας που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές ποικίλουν, καθιστώντας τις συγκρίσεις δύσκολες.[17] Επιπλέον, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου, είναι πολλαπλάσιος από εκείνον ενός κλινικά σημαντικού αιμορραγικού γεγονότος που επηρεάζει μόνιμα την ποιότητα ή την ποσότητα της ζωής του ασθενούς, πιθανότατα επειδή οι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία αλληλοεπικάλυπτονται με παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικά επεισόδια.[18]

Σύγχρονες αντιθρομβωτικές στρατηγικές για τη δευτερογενή πρόληψη. Από τη μηχανιστική άποψη, η αύξηση της έντασης της αντιθρομβωτικής θεραπείας, με την προσθήκη ενός δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα (DAPT) ή ενός αντιπηκτικού χαμηλής δόσης από το στόμα σε αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (προσέγγιση διπλής οδού), αποτελεί ελκυστική εναλλακτική λύση έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε σχέση με ισχαιμικά επεισόδια. Η βελτίωση της αποτελεσματικότητας με αυτές τις προσεγγίσεις πρέπει να εξισορροπηθεί με την αύξηση της αιμορραγίας για τον προσδιορισμό του καθαρού αποτελέσματος για τους ασθενείς. Αν και όλα τα συμβάντα (ισχαιμικά ή αιμορραγικά) έχουν νόημα στους ασθενείς, το τελικό μέτρο του καθαρού κλινικού οφέλους είναι η μείωση του θνησιμότητας.

3.Αντιαιμοπεταλιακές Στρατηγικές

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η δοκιμή κλοπιδογρέλης σε ασταθή στηθάγχη για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων (CURE) καθιέρωσε τον συνδυασμό της ασπιρίνης και του αναστολέα του υποδοχέα της ADP κλοπιδογρέλης

ως πρότυπο φροντίδας για το πρώτο έτος μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανύψωση (NSTE-ACS) του ST.[19] Αυτή η δοκιμή, καθώς και η υποστηρικτική κλινική έρευνα σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση ST, καθιέρωσαν το πρότυπο του DAPT για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου για το πρώτο έτος μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.[20, 21] Μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που διαχειρίστηκαν με ή χωρίς διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), η μελέτη για την αναστολή των αιμοπεταλίων και τα αποτελέσματα ασθενών (μελέτη PLATO) διαπίστωσε ότι ο αναστολέας P2Y₁₂ τικαγρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη κατά το πρώτο έτος (HR 0,84, 95% CI 0,77-0,92, P = .001).[22] Εδώ, το DAPT που βασίζεται σε τικαγρελόρη συσχετίστηκε με μείωση του θανάτου από αγγειακές αιτίες (HR 0,79, 95% CI 0,69-0,91) καθώς και άλλες αιτίες θανάτου (HR 0,78, 95% CI 0,69-0,89). Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν στο ticagrelor να είναι ο προτιμώμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας σε συνδυασμό με ασπιρίνη για το πρώτο έτος μετά από ACS συμβάν. Μια σειρά δοκιμών διερεύνησε τη βέλτιστη διάρκεια του DAPT σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών. Η δοκιμή Clopidogrel for High Atherosclerotic Risk και Ischemic Stabilization, Management (μελέτη CHARISMA) σε 15.603 ασθενείς με πολλαπλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (21%) ή τεκμηριωμένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (78%) με κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως σε χαμηλή δόση ασπιρίνης ή εικονικό φάρμακο και χαμηλή δόση ασπιρίνης για διάμεση διάρκεια 28 μηνών.[23] Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε όφελος στο ποσοστό του καρδιαγγειακού θανάτου, και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (κλοπιδογρέλη 1,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,3%, RR 1,25, 95% CI 0,83-1,050, P = .22), με τάση αύξησης της σοβαρής αιμορραγίας (clopidogrel 6,8% έναντι 7,3% του εικονικού

φαρμάκου, RR 0.93, CI 0.97-1.61, P = .09). Στην μεγάλη υποομάδα με συμπτωματική αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο μειώθηκε το πρωτεύον τελικό σημείο (κλοπιδογρέλη 6,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 7,9%, RR 0,88, 95% CI 0,77-0,998, P = .046) χωρίς αύξηση της σοβαρής αιμορραγίας GUSTO (κλοπιδογρέλη 1,6% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,4%), αν και η μέτρια αιμορραγία GUSTO αυξήθηκε (κλοπιδογρέλη 2,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,3%, Pb. Η μελέτη Διπλής Αντιαιμοπεταλιακής Θεραπείας (DAPT), η οποία έγινε σε τυχαιοποιημένους 9.961 ασθενείς με προηγούμενη τοποθέτηση stent οι οποίοι είχαν ήδη ανεχθεί 12 μήνες θεραπείας με DAPT σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή παρατεταμένη DAPT με συνδυασμό κλοπιδογρέλης ή πρασουγρέλης και ασπιρίνης για 30 μήνες.[10] Η παράταση της DAPT συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης των συνοριακών τελικών σημείων με 29% σχετική μείωση στο θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο (4.3% έναντι 5.9%, HR 0.71, 95% CI 0.59-0.85, Pb .001) και 71% μείωση στη θρόμβωση του στεντ (0.4% έναντι 1.4%, HR 0.29, 95% CI 0.17-0.48, Pb .001), αν και υπήρξε μια αύξηση κατά 61% στη μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία του GUSTO (2.5% έναντι 1.6% , P = .001). Ένα απροσδόκητο και μέχρι τώρα ανεξήγητο εύρημα σε αυτή τη δοκιμή ήταν ο σημαντικά αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες με εκτεταμένο DAPT (RR 1,36, 95% CI 1,00-1,85, P = 0,05). Αυτό το εύρημα οδήγησε σε μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 69.644 ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσίασαν μείωση της θνησιμότητας με DAPT με βάση την κλοπιδογρέλη (HR 1,05, 95% αξιόπιστο διάστημα 0,96-1,19, P = 0,33).[24] Μια άλλη μετα-ανάλυση που περιορίστηκε σε ασθενείς με προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδειξε 15% μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο (2.3% έναντι 2.6%, RR 0.85, 95% CI 0.74-0.98, P = .03) με μακροχρόνια DAPT αλλά χωρίς μείωση σε θνησιμότητα όλων των αιτιών (0.92, 95% CI 0.83-1.03, P = .13).[25]

Η πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με προγενέστερη καρδιακή προσβολή με χρήση τικαγρελόρης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε υπόβαθρο της ασπιρίνης-θρομβόλυσης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου 54 (PEGASUS-TIMI 54) εξέτασε 2 δόσεις τικαγρελόρης (90 mg δύο φορές ημερησίως και 60 mg δύο φορές την ημέρα ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης έναντι της ασπιρίνης μόνο σε 21.162 ασθενείς που ήταν 1-3 έτη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.[11] Αυτή η δοκιμή σχεδιάστηκε για να οικοδομήσει στις παρατηρήσεις από τη δοκιμή PLATO και να αξιολογήσει τη βέλτιστη διάρκεια της ασπιρίνης και της τικαγρελόρης για μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πολλοί εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν ήδη διακόψει την DAPT κατά τη στιγμή της εγγραφής (κατά μέσο όρο 1,7 έτη μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου) και συνεπώς χρειάστηκε να επαναλάβουν την DAPT με τικαγρελόρη. Και οι δύο δόσεις τικαγρελόρης μείωσαν το πρωτεύον τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου (ticagrelor 90 mg δύο φορές ημερησίως, 7,85% έναντι 9,04%, HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, P = 0,008 και τικαγρελόρ 60 mg δύο φορές ημερησίως, 7,77% έναντι 9,04%, HR 0.84, 95% CI 0.74-0.95, P = .004).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο στον πληθυσμό με σκοπό την θεραπεία (90 mg δύο φορές ημερησίως 2,94%, HR 0,87, 95% CI 0,71-1,06, 60 mg δύο φορές ημερησίως 2,86%, HR 0,83, 95% CI 0,68-1,01, εικονικό φάρμακο 3,39%). Παρόλο που και τα δύο σχήματα δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο σε θανατηφόρο αιμορραγία ή μη θανατηφόρο ενδοκρανιακή αιμορραγία, υπήρξε μεγαλύτερη από 2 φορές αύξηση της μεγάλης αιμορραγίας TIMI (90 mg δύο φορές ημερησίως 2,60%, 60 mg δύο φορές ημερησίως 2,30% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,06%, P b .001 για κάθε δόση). Οι δευτερογενείς αναλύσεις κατέδειξαν σταθερά οφέλη σε βασικές υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με

διαβήτη, PAD, νεφρική δυσλειτουργία και γνωστή CAD πολλαπλών αγγείων, που φάνηκε επίσης να επιτυγχάνει τα μέγιστα απόλυτα οφέλη.[26-30]

Όταν η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης (60 mg δύο φορές ημερησίως) διαστρωματώθηκε μετά από χρόνο από το έμφραγμα του μυοκαρδίου έως την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς σε δεύτερο χρόνο μετά το περιστατικό εμφάνισαν μείωση 23% στον καρδιαγγειακό θάνατο, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στο εγκεφαλικό επεισόδιο (τικαγρελόρη 7.8% έναντι του εικονικού φαρμάκου 9,7%, HR 0,77, 95% CI 0,66-0,90) και 32% μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου (τικαγρελόρη 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 3,7%, 95% CI 0,53-0,89). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν 2 έτη μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου τους, ο ρυθμός καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού δεν μειώθηκε (τικαγρελόρη 7,8% έναντι εικονικού φαρμάκου 7,9%, 95% CI 0,79-1,17, P αλληλεπίδρασης = .09), δεν παρατηρήθηκε μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο (τικαγρελόρη 3,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 2,8%, HR 1,12, 95% CI 0,81-1,54, αλληλεπίδραση P = 0,019).[31] Αυτά τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με την προηγούμενη μελέτη PLATO υποδηλώνουν ότι το κύριο όφελος της παρατεταμένης DAPT με βάση τικαγρελόρη επιτυγχάνεται κατά τα πρώτα 2 χρόνια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με τη στρατηγική να επιτυγχάνει μείωση των κύριων δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρδιακού θανάτου σε σύγκριση με προγενέστερα πρότυπα φροντίδας. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών και αυθόρμητων ισχαιμικών επεισοδίων σε στεντ σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο ή σταθερή ισχαιμική CAD που υποβάλλονται σε PCI αλλά με αυξημένο κίνδυνο της αιμορραγίας. Σε αντίθεση με τις μελέτες που συζητήθηκαν προηγουμένως, οι οποίες αξιολόγησαν εκτεταμένη θεραπεία DAPT για τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων, αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν διάφορα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα οι στρατηγικές αξιολόγησαν

ένα συντομογραφημένο σχήμα DAPT που ακολουθείται από μονοθεραπεία με P2Y12-υποδοχέα, προσπαθώντας να διατηρήσει το όφελος σε μειωμένα ισχαιμικά επεισόδια ενώ μειώνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας.[32-34]

Η δοκιμή GLOBAL LEADERS (N = 15,968) συνέκρινε 1 μήνα τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ασπιρίνη, ακολουθούμενη από 23 μήνες τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως μόνο σε σύγκριση με τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές την ημέρα και ασπιρίνη για 12 μήνες ακολουθούμενη μόνο από ασπιρίνη για ασθενείς (47% των εγγεγραμμένων ασθενών) ή η κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως και η ασπιρίνη για 12 μήνες ακολουθούμενη μόνο από ασπιρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εκλεκτική PCI (53% των εγγεγραμμένων ασθενών).[33]

Συνολικά, δεν υπήρξε σημαντική μείωση του πρωτογενούς τελικού σημείου αποτελεσματικότητας της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και σε πολλούς εμφανίστηκε νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου Q κύματος σε 2 έτη (πειραματικός βραχίονας 3,81% έναντι προτύπου περίθαλψης 4,37%, RR 0,87, 95% CI 0,75-1,01 , P = .073) και δεν υπήρχαν ενδείξεις για διαφορά στην επίδραση της θεραπείας για τις προκαθορισμένες υποομάδες με οξεία στεφανιαία νόσο ή PCI σε σταθερή CAD. Το βασικό σημείο ασφάλειας της αιμορραγίας που εκτιμήθηκε από τα κριτήρια 3 ή 5 κριτηρίων της Βρετανικής Ακαδημαϊκής Έρευνας (Bleeding Academic Research Consortium), εμφανίστηκε σε 2.04% στον πειραματικό βραχίονα 2.12% στον βραχίονα πρότυπης φροντίδας (RR 0.97, 95% CI 0.78-1.20, P = .77).

Σε σύγκριση με τα πρότυπα της φροντίδας, αυτή η δοκιμή υποδηλώνει ότι η DAPT που ακολουθείται από μονοθεραπεία με τικαγρελόρη συνδέθηκε με συνεχή αποτελεσματικότητα, αν και αυτή η σημαντική μελέτη απέτυχε να αποδείξει την αναμενόμενη μείωση της αιμορραγίας με την πειραματική στρατηγική.

4.Εφαρμόζοντας αντι-αιμοπεταλιακές στρατηγικές

Οι πολυάριθμες δοκιμές της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έδωσαν πληθώρα πληροφοριών, αλλά οι διάφοροι παράγοντες κατά των αιμοπεταλίων που δοκιμάστηκαν, συντομεύτηκαν ή παρατάθηκαν σε διάρκεια DAPT και το μίγμα των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και PCI με σταθερό CAD που μελετήθηκε έχουν δημιουργήσει μια πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς να εφαρμόσουν τα αποτελέσματα στους ασθενείς τους. Αν και η βέλτιστη διάρκεια του DAPT μετά από την επιλεκτική μη επείγουσα PCI επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις τεχνικές PCI και συνεχίζει να αναθεωρείται και να συζητείται, το σύνολο των σημερινών στοιχείων υποδηλώνει ότι, για πολλούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική διαδερμική επαναγγείωση, μια συντομότερη διάρκεια της DAPT με βάση την κλοπιδογρέλη (3-6 μήνες) παρέχει την καλύτερη ισορροπία των συμβάντων ισχαιμίας και αιμορραγίας.[35-37] Εναλλακτικά, στους περισσότερους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τα στοιχεία υποστηρίζουν τουλάχιστον 1 χρόνο θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των μελετών CURE και PLATO.[19, 22]

Τα αποτελέσματα από την μελέτη PLATO και η ανάλυση υποομάδων βάσει του χρόνου από το συμβάν υποστηρίζουν μείωση τόσο του συνδυασμένου τελικού σημείου MACE όσο και καρδιαγγειακού θανάτου με DAPT με βάση τικαγρελόρη για τα πρώτα 2 χρόνια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με εμφανή απώλεια αποτελέσματος στη συνέχεια, αν και σε μια από αυτές τις υποομάδες η ανάλυση πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Σε ασθενείς με υψηλότερο προβλεπόμενο κίνδυνο θρόμβωσης με στεντ και υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρατεταμένη DAPT θα πρέπει να εξετάζεται και να προσαρμόζεται ιδανικά στον συγκεκριμένο ασθενή με συγκεκριμένες σκέψεις που θα συζητηθούν.

5. Διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και άλλα από του στόματος αντι-θρομβωτικά

Μετα-ανάλυση των δοκιμών που συγκρίνουν τον συνδυασμό θεραπείας ανταγωνιστή με μέτρια χορήγηση βιταμίνης K (διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία) και ασπιρίνης με ασπιρίνη μόνο σε ασθενείς με πρόσφατο ACS έδειξε μείωση κατά 27% (OR 0.73, 95% CI 0.63-0.84) σε θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά μεγαλύτερη από 2 φορές αύξηση στη μεγάλη αιμορραγία (OR 2.32, 95% CI 1.63 -3,29), χωρίς μείωση της θνησιμότητας.[38]

Όταν χορηγήθηκε δόση απιξαμπάνης (5 mg δύο φορές ημερησίως) σε κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς που εξετάστηκαν στην μελέτη απιξαμπάνη για την πρόληψη των οξέων ισχαιμικών επεισοδίων 2 (APPRAISE-2) σε ασθενείς το πρώτο έτος μετά από ACS, παρόμοια περίσσεια αιμορραγίας προκάλεσε και την πρόωρη λήξη της δοκιμής.[39] Συνεπώς, η "πρότυπη" δόση σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία δεν συνιστάται για τη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με καθιερωμένη ASCVD απουσία κλινικής ένδειξης. Η θεραπεία Anti-Xa για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων εκτός από την ασπιρίνη με ή χωρίς θεραπεία με θειενοπυριδίνη σε δοκιμαστικό πρόγραμμα για ασθενείς με οξεία στεφανιαία νόσο (ATLAS) αξιολόγησε πολλαπλές δόσεις ριβαροξαμπάνης σε μια μεγάλη μελέτη εύρεσης δόσης φάσης 2 (N = 3,491), η οποία οδήγησε στην επιλογή μειωμένων δόσεων ριβαροξαμπάνης για αξιολόγηση σε μια δοκιμή φάσης 3.[40, 41] Σε 15.526 ασθενείς που συμμετείχαν εντός 7 ημερών μετά την εισαγωγή για ACS, η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg μία φορά ημερησίως ή 5 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και με βάση την τυπική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (93% κλοπιδογρέλη + ASA [DAPT] και 7% μονοθεραπεία με ασπιρίνη) έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο (ριβαροξαμπάνη 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου: 9,1% έναντι 10,7%, HR 0,84, 95% CI 0,72-0,97, P = 0,02.

Ριβαροξαμπάνη 5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου: 8,8% έναντι 10,7%, HR 0,85, 95% CI 0,73-0,98, P = 0,03). Επιπλέον, η χαμηλότερη δόση ριβαροξαμπάνης μείωσε τον καρδιαγγειακό θάνατο (2,7% vs 4,1%, HR 0,66, 96% CI 0,51-0,86, P = .002) και τον θάνατο από όλες τις αιτίες (2,9% έναντι 4,5%, HR 0,69, 95% CI 0,53-0,87, P = 0,002). (0,1% έναντι 0,2%) ή ενδοκρανιακή αιμορραγία (0,4% έναντι 0,2%), αλλά αύξησε τη μεγάλη αιμορραγία TIMI (1,8% έναντι 0,6%, P = .001).[42]

Τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα για τους ανθρώπους που χρησιμοποιούν στρατηγικές αντιπηκτικής (COMPASS) σε τυχαιοποιημένους ασθενείς με χρόνια CAD, PAD και εγκεφαλοαγγειακές νόσους στον συνδυασμό ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως και ασπιρίνης, ριβαροξαμπάνη 5 mg δις ημερησίως, μόνο του ή μόνο ασπιρίνη. Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και η ασπιρίνη προκάλεσε μείωση 24% (4,1% έναντι 5,4%, HR 0,76, 95% CI 0,66-0,86, P = .001) σε καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο με 42% μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου (0,9% έναντι 1,6%, HR 0,78, 95% CI 0,44-0,76, P = .001), μείωση 22% στον καρδιαγγειακό θάνατο (1,7% έναντι 2,2%, HR 0,78, 95% CI 0,64-0,96, P = .02), και μείωση κατά 18% της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (3,4% έναντι 4,1%, HR 0,82, 95% CI 0,71-0,96, P = 0,01), ενώ η ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως μόνο δεν μείωσε το κύριο αποτέλεσμα (HR 0,90, 95% CI 0,79-1,03, P = .12).[43]

Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και η ασπιρίνη αύξησαν τη μεγάλη αιμορραγία (3,1% έναντι 1,9%, HR 1,70, 95% CI 1,40-2,05, P = .001) αλλά δεν αύξησαν τη θανατηφόρο αιμορραγία (0,2% έναντι 0,1%, HR 1,49, 95% CI 0,67-3,33, P = .32) ή ενδοκρανιακή αιμορραγία (0,2% έναντι 0,2%, HR 1,10, 95% CI 0,59-2,04, P = 0,77). Τα αποτελέσματα της COMPASS ήταν συνεπείς σε ασθενείς με CAD

και σε ασθενείς με PAD.[9, 44] Από τους 24.824 ασθενείς με τεκμηριωμένη CAD, 17.028 είχαν προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένων 1.238 οι οποίοι είχαν ενταχθεί εντός ενός έτους από το οξύ έμφραγμα και 8.520 έχουν εγγραφεί περισσότερο από 5 χρόνια μετά το πιο πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.[9]

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με την ασπιρίνη μείωσε την πρωταρχική έκβαση κατά 26% (HR 0,74, 95% CI 0,65-0,86, P<.0001) και αύξησε τις μεγάλες αιμορραγίες με 66% (HR 1,66, 95% CI 1,37-2,03, P<.0001). Η γαστρεντερική οδός ήταν η συνηθέστερη πηγή αιμορραγίας (HR 2.13, 95% CI 1.57-2.88), και εκεί δεν υπήρξε αύξηση της θανατηφόρου αιμορραγίας ή της συμπτωματικής αιμορραγίας σε κρίσιμο όργανο ή χειρουργική περιοχή που απαιτούσε επανεγχειρισιμότητα (HR 1,30, 95% CI 0,92-1,83).

Στην ανάλυση υποομάδων, το όφελος της DPI ήταν συνεπές κατά τη διάρκεια της δοκιμής, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξήθηκε σημαντικά κατά το πρώτο έτος (HR 2,32, 95% CI 1,75-3,07) αλλά όχι το 2 έτος (HR 1,19, 95% CI 0.84-1.68) ή πέραν αυτών (HR 1.05, 95% CI 0.63-1.75). Επιπλέον, η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα με ασπιρίνη έδειξε μειωμένη θνησιμότητα κατά 23% σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνο (HR 0,77, 95% CI 0,65-0,90, P = .0012). Το καθαρό κλινικό όφελος που επιτεύχθηκε και η σημαντική μείωση της θνησιμότητας υποστηρίζουν τη στρατηγική DPI στον κατάλληλο πληθυσμό ασθενών με χρόνια CAD. Εφαρμογή σύγχρονης αντιθρομβωτικής θεραπείας στη δευτερογενή πρόληψη χρόνιας αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.

Με βάση τις προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές, οι κλινικοί ιατροί έχουν πλέον τη δυνατότητα επιλογής αρκετών αντιθρομβωτικών στρατηγικών για τη μείωση των επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών συμβαμάτων σε μακροπρόθεσμη βάση στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια ASCVD. Για την εφαρμογή αυτών των

στρατηγικών σε μεμονωμένους ασθενείς, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάσουν διάφορους παράγοντες: (1) τον εκτιμώμενο κίνδυνο για καρδιαγγειακά ισχαιμικά και αιμορραγικά γεγονότα που χρησιμοποιούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ασθενών και ταυτόχρονα συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις υποστηριζόμενες από τις διαθέσιμες βαθμολογίες κινδύνου. (2) πώς ο συγκεκριμένος ασθενής τους σχετίζεται με τον πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές. και (3) χρονικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης του ασθενούς κατά τη στιγμή της κλινικής απόφασης (δηλαδή, χρόνος από το πλέον πρόσφατο οξύ ισχαιμικό συμβάν ή PCI) καθώς και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας που δοκιμάστηκε στις κλινικές δοκιμές.

Επιπλέον, ο κλινικός ιατρός μπορεί επίσης να χρειαστεί τη μετάβαση μεταξύ των ειδικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων των ασθενών καθώς αυτοί οι παράγοντες αλλάζουν. Η διαθεσιμότητα μιας εκτεταμένης σειράς αντιθρομβωτικών στρατηγικών για τη μακροπρόθεσμη διαχείριση ασθενών με CAD απαιτεί από τους κλινικούς ιατρούς να καθορίσουν τον κίνδυνο ενός μεμονωμένου ασθενούς για ένα επαναλαμβανόμενο ισχαιμικό επεισόδιο. Αυτό απαιτεί την εξέταση των χαρακτηριστικών του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της εμφάνισης πρόσφατου καρδιαγγειακού ισχαιμικού συμβάντος ή PCI, της παρουσίας πολυκεντρικών CAD, αποδεδειγμένης αθηροσκλήρωσης σε πολλαπλές αγγειακές περιοχές (CAD, PAD και CVD), καθώς και συνωστωδών ιατρικών καταστάσεων όπως κλινική καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια (Πίνακας 1.).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο

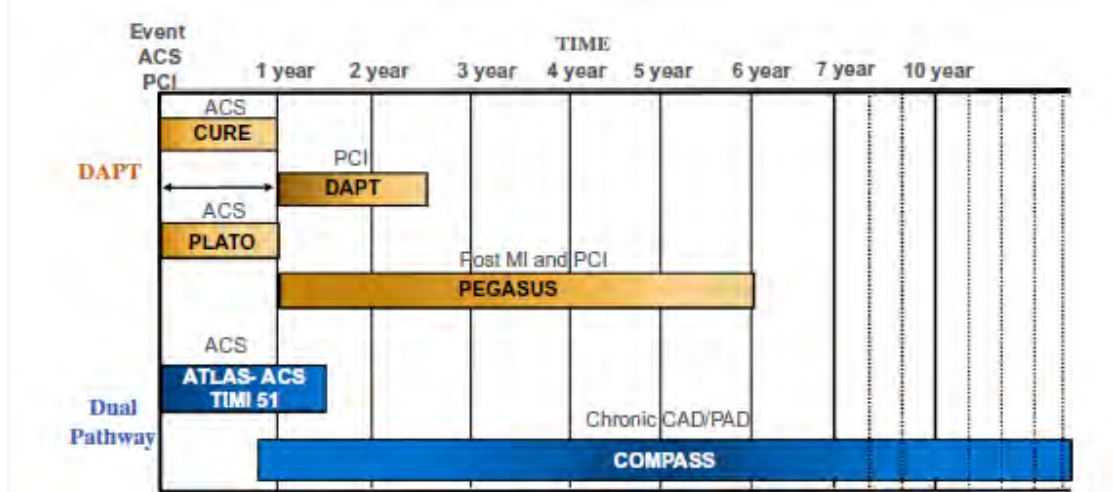
ισχαιμίας και αιμορραγίας.

Χαρακτηριστικά που σχετίζονται	Χαρακτηριστικά που σχετίζονται
με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο	με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
Πολυαγγειακή Νόσος (CAD, PAD, CVD) Καρδιακή ανεπάρκεια Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (creatinine clearance ≤ 60 mL/min) Διαβήτης Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου	Προηγούμενη αιμορραγία Αναμία Προηγούμενη εγκεφαλική αιμορραγία Κατάσταση ασθενούς (μεγάλη ηλικία) Συννοσηρότητες

Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει επίσης να αξιολογηθεί, αναγνωρίζοντας ότι πολλοί από τους παράγοντες που προβλέπουν ισχαιμικό κίνδυνο είναι επίσης σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του κινδύνου αιμορραγίας (Πίνακας I). Η εξισορρόπηση του κινδύνου και του όφελους της αντιθρομβωτικής θεραπείας για έναν μεμονωμένο ασθενή είναι μια κλινική τέχνη που μπορεί να υποστηριχθεί με γνώση αυτών των κλινικών χαρακτηριστικών και των διαθέσιμων βαθμολογιών κινδύνου. Κατά την αξιολόγηση αυτής της ισορροπίας, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αναγνωρίσει ότι ο τυπικός κίνδυνος του ασθενούς για μη αναστρέψιμη βλάβη ή για θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο είναι συνήθως μικρότερος από αυτόν ενός μη θανατηφόρου ή θανατηφόρου ισχαιμικού συμβάντος.[45]

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να συζητήσει αυτούς τους δυνητικά πολύπλοκους ανταγωνιστικούς κινδύνους με τους ασθενείς του για να υποστηρίξει την επιλογή τους. Οι εγγεγραμμένοι πληθυσμοί ασθενών, η χρονική στιγμή της πρόληψης σε σχέση με το προηγούμενο ισχαιμικό συμβάν ή η επαναγγείωση και οι διάρκειες της αντιθρομβωτικής θεραπείας που εξετάστηκαν στις κύριες δοκιμασίες που συζητήθηκαν παρουσιάζονται στο Σχήμα 1 και επιλεγμένα χαρακτηριστικά ασθενών και τυχαιοποιημένα ποσοστά διακοπής της αγωγής παρουσιάζονται στον Πίνακα II.

Σχήμα 1. Βασικές κλινικές δοκιμές



Αυτό το σχήμα περιγράφει τις βασικές κλινικές δοκιμές που είχαν σημαντική μείωση των αρνητικών κλινικών αποτελεσμάτων στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με χρόνια ASCVD. Προσπαθεί να απεικονίσει τα χρονικά χαρακτηριστικά για την εγγραφή ασθενούς καθώς και τις γενικές αντιθρομβωτικές στρατηγικές που έχουν εφαρμοστεί στις δοκιμές. Οι μελέτες DAPT εμφανίζονται με κίτρινες ράβδους και το DPI εμφανίζεται σε μπλε ράβδους, με τις ράβδους να σκιάζονται για να αντικατοπτρίζουν τον ασθενή κατανομή τυχαιοποίησης και παρακολούθησης.

Modified from [Am Heart J.](#) 2019 Dec;218:100-109. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.006. Epub 2019 Oct 23.

Applying contemporary antithrombotic therapy in

the secondary prevention of chronic atherosclerotic cardiovascular disease.

[Welsh RC](#), [Peterson ED](#), [De Caterina R](#), [Bode C](#), [Gersh B](#), [Eikelboom JW](#).

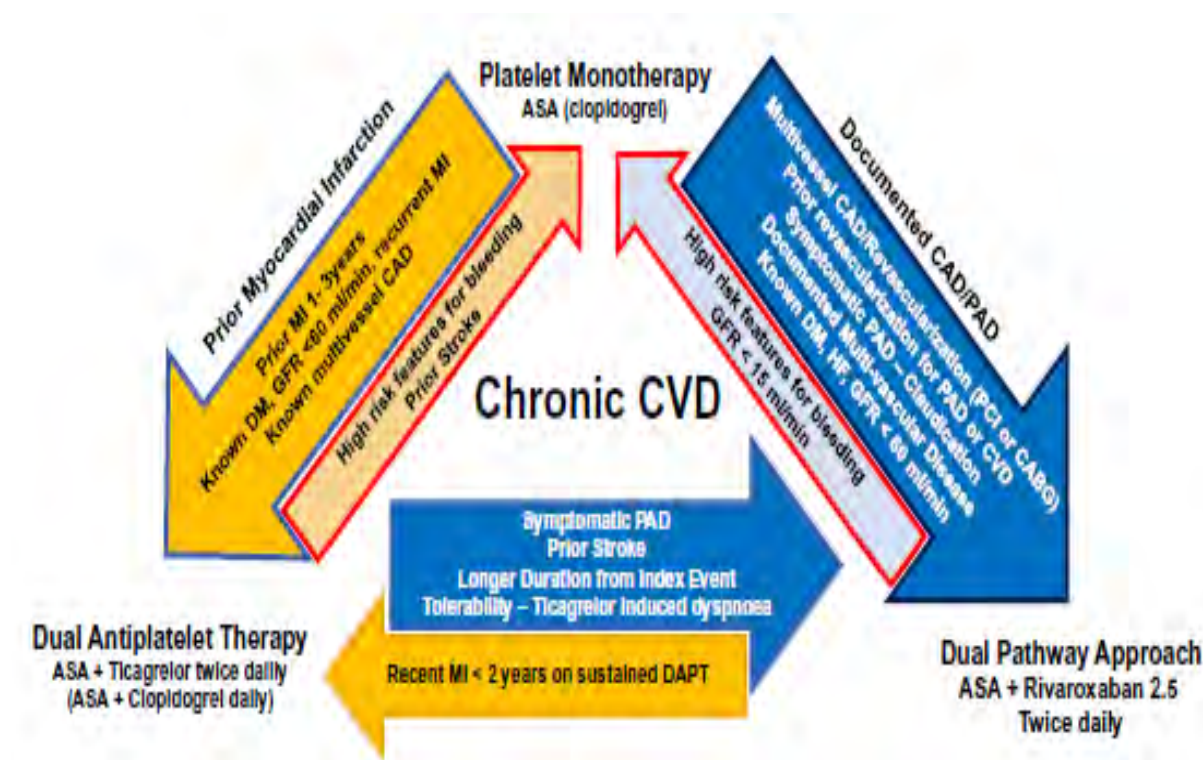
Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες και τα στοιχεία τους ανα μελέτη

	DAPT	PEGASUS	COMPASS
No. of patients (n)	9961	21,162	27,395
Key entry criteria	100% Prior PCI (1 y of DAPT)	100% Prior MI (1-3 y post)	CAD and PAD (chronic)
Age (y)	62	65	68
Women (%)	25%	24%	22%
CAD (%)	100%	100%	91%
PAD (%)	6%	5%	27%
Diabetes (%)	31%	32%	38%
Hypertension (%)	75%	78%	75%
Heart failure (%)	5%	NA	22%
Prior stroke (%)	3%	Excluded	4%
Duration of randomized therapy	30 m	33 m	23 m
Discontinuation rate (%)	20.3%	21%	15.7%
Placebo arm (ASA)	21.4%	28.7% Tic. 60 bid	16.5%
Discontinuation rate (%) Experimental arm		32% Tic. 90 bid	Riva 2.5 bid

Όπως σημειώθηκε, οι πληθυσμοί των ασθενών που συμμετείχαν ήταν ποικίλοι σε όλες τις 3 βασικές δοκιμές λόγω του συγκεκριμένου κριτηρίου συμπερίληψης και αποκλεισμού που εφαρμόστηκε. Η μελέτη DAPT αξιολόγησε ασθενείς με προγενέστερη PCI που είχαν ανοχή για 1 χρόνο θεραπείας με DAPT, ενώ η PEGASUS μελέτη εμφάνισε μόνο ασθενή με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου κατά τα τελευταία 1-3 χρόνια (μέση τιμή 1,7).

Στην μελέτη COMPASS, οι ασθενείς με χρόνια ASCVD που συμπεριλάμβαναν CAD και PAD εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία με DAPT και δεν περιελάμβαναν ευρύ φάσμα ασθενών από λιγότερο από 1 χρόνο μετά από ένα οξύ συμβάν μέχρι από μια δεκαετία από ένα προηγούμενο συμβάν. (Πίνακα II.) Επιπλέον, ο κλινικός γιατρός θα χρειαστεί να γίνει ειδικευμένος στην εφαρμογή στρατηγικών μετάβασης μεταξύ αυτών των συμπληρωματικών θεραπειών για τη βελτιστοποίηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων του ασθενούς. Το σχήμα 2 δείχνει διάφορους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τις επιλογές ενός κλινικού για τη μετάβαση μεταξύ των αντιθρομβωτικών θεραπειών σε έναν ασθενή με ASCVD.

Σχήμα 2. Κλινικά χαρακτηριστικά θεραπείας



Αυτό το σχήμα περιγράφει κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να επηρεάσουν έναν κλινικό για τη θεραπεία ενός ασθενούς με χρόνια ASCVD με μονοθεραπεία με ασπιρίνη, DAPT ή μια προσέγγιση διπλής οδού. Σε ασθενείς με μικρότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε περίπτωση αυξημένου εκτιμώμενου κινδύνου αιμορραγίας, η μονοθεραπεία με ασπιρίνη μπορεί να είναι η πιο κατάλληλη προσέγγιση. Σε ασθενείς που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν χρόνια, ειδικά αν ανέχονται τη DAPT που βασίζεται σε τικαγρελόρη, η διατήρηση αυτής της θεραπείας μπορεί να είναι η βέλτιστη προσέγγιση για τα επόμενα 1-2 χρόνια. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών συμβαμάτων, μετάβαση από μονοθεραπεία ASA σε προσέγγιση DPI ή μεταβάσεις από DAPT σε DPI μπορεί να δικαιολογηθεί. Εάν ένας συγκεκριμένος ασθενής είναι υποψήφιος για οποιαδήποτε από τις δύο στρατηγικές, παράγοντες που μπορούν να κατευθύνουν έναν κλινικό για DAPT που βασίζεται σε τικαγρελόρη θα περιλάμβανε πρόσφατο έμφραγμα του

μυοκαρδίου και θα διατηρούσε τέτοια θεραπεία αν είναι ανεκτικά. Η προσέγγιση διπλής οδού μπορεί να είναι η μεγαλύτερη κατάλληλη σε εκείνους με συνυπάρχον PAD, προγενέστερο εγκεφαλικό επεισόδιο ή μεγαλύτερης διάρκειας από το συμβάν του δείκτη (ειδικά πέραν των 3 ετών) ή εκείνων με δυσανεξία βασισμένο σε ticagrelor DAPT.

Modified from [Am Heart J](#). 2019 Dec;218:100-109. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.006. Epub 2019 Oct 23.

Applying contemporary antithrombotic therapy in

the secondary prevention of chronic atherosclerotic cardiovascular disease.

[Welsh RC](#), [Peterson ED](#), [De Caterina R](#), [Bode C](#), [Gersh B](#), [Eikelboom JW](#).

Χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν την αποδυνάμωση από πιο έντονη αντιθρομβωτική θεραπεία στη μονοθεραπεία με ασπιρίνη περιλαμβάνουν την εμφάνιση κλινικά σχετικής αιμορραγίας ή την παρουσία χαρακτηριστικών αιμορραγίας υψηλού κινδύνου ή, εναλλακτικά, την έλλειψη κλινικών χαρακτηριστικών υψηλότερου ισχαιμικού κινδύνου.

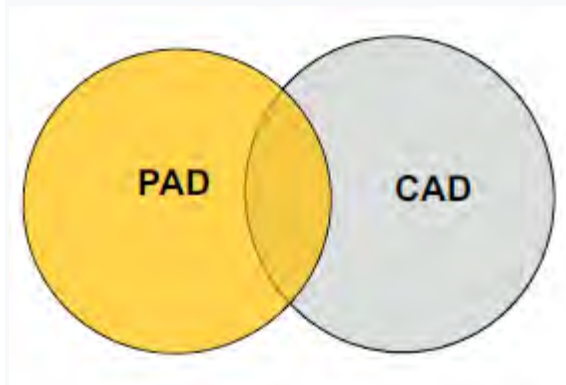
Η παρατεταμένη εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία ή όντως η μετάβαση από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε DAPT ή την προσέγγιση DPI θα ήταν εύλογη σε ασθενείς χωρίς κίνδυνο αιμορραγίας αλλά σε εκτιμώμενο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων. Μόλις γίνει αυτή η κλινική απόφαση, η επιλογή της προσέγγισης DAPT ή της διπλής οδού επηρεάζεται από τους παράγοντες που περιγράφονται στις προηγούμενες συζητήσεις και ενσωματώνει την προτίμηση του ασθενούς.

Για πολλούς ασθενείς με χρόνια ASCVD, το DAPT δεν αποτελεί επί του παρόντος θεραπεία βασισμένη σε στοιχεία, αφήνοντας τους επαγγελματίες να επιλέξουν μεταξύ της μονοθεραπείας με ασπιρίνη και της προσέγγισης με DPI. Αυτός ο πληθυσμός περιλαμβάνει (1) αυτούς μόνο συμπτωματική ή επαναγγείωση ασθένειας PAD ή

καρωτιδικής αρτηρίας, (2) άτομα με χρόνια CAD 3 χρόνια από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου και (3) ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση στεφανιαίας για σταθερή στηθάγχη (πέραν της περιόδου συνιστώμενης DAPT (συνήθως 3-6 μήνες). Αυτά είναι πράγματι ένα μεγάλο μέρος των πληθυσμών των ασθενών που έχουν εγγραφεί στη δοκιμασία COMPASS. Παρόλο που ένας καρδιολόγος που βασίζεται σε τεκμήρια μπορεί να υποστηρίξει τη δυνατότητα εφαρμογής της προσέγγισης DPI σε όλους τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας / εγγραφής COMPASS, αναγνωρίζουμε ότι οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές υιοθετούνται συνήθως αργά στην πραγματική κλινική πρακτική.

Αναγνωρίζοντας την ανάγκη εντατικοποίησης της αντιπηκτικής θεραπείας σε χρόνιους ασθενείς με ASCVD που θεωρούνται κλινικά σταθεροί, το Σχήμα 3 παρέχει στους κλινικούς ιατρούς μια σχηματική αναπαράσταση διαφόρων χαρακτηριστικών που μπορούν να επηρεάσουν αυτή την απόφαση.

Σχήμα 3. Χαρακτηριστικών εκτίμησης ασθενών υψηλού κινδύνου



Αυτό το σχήμα είναι ένα εργαλείο ευαισθητοποίησης που διευκολύνει την εκτίμηση από τον επαγγελματία των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου σε σταθερή ASCVD που θα επηρέαζε την απόφαση μετάβασης από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στην προσέγγιση διπλής οδού. Επισημαίνει τη βελτίωση στους ασθενείς με απομονωμένα συμπτωματική ή επαναβαθμισμένη

ομάδα PAD που έχει περιορισμένες πρόσθετες θεραπείες που βασίζονται σε τεκμήρια και έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του MACE, του MALE και των ακρωτηριασμών. Η δεξιά στήλη ορίζει τους πληθυσμούς των ασθενών με τον μεγαλύτερο απόλυτο κίνδυνο, ο οποίος θα επιτυγχάνει συνεπώς το μεγαλύτερο απόλυτο κλινικό όφελος της θεραπείας διπλής οδού. Ο κλινικός ιατρός υπενθυμίζεται στο κάτω μέρος του σχήματος για να αποφευχθεί η θεραπεία σε εκείνους με κάθαρση κρεατινίνης GFR μικρότερο από 15 mL / λεπτό ή τα άτομα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Modified from [Am Heart J.](#) 2019 Dec;218:100-109. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.006. Epub 2019 Oct 23.

Applying contemporary antithrombotic therapy in

the secondary prevention of chronic atherosclerotic cardiovascular disease.

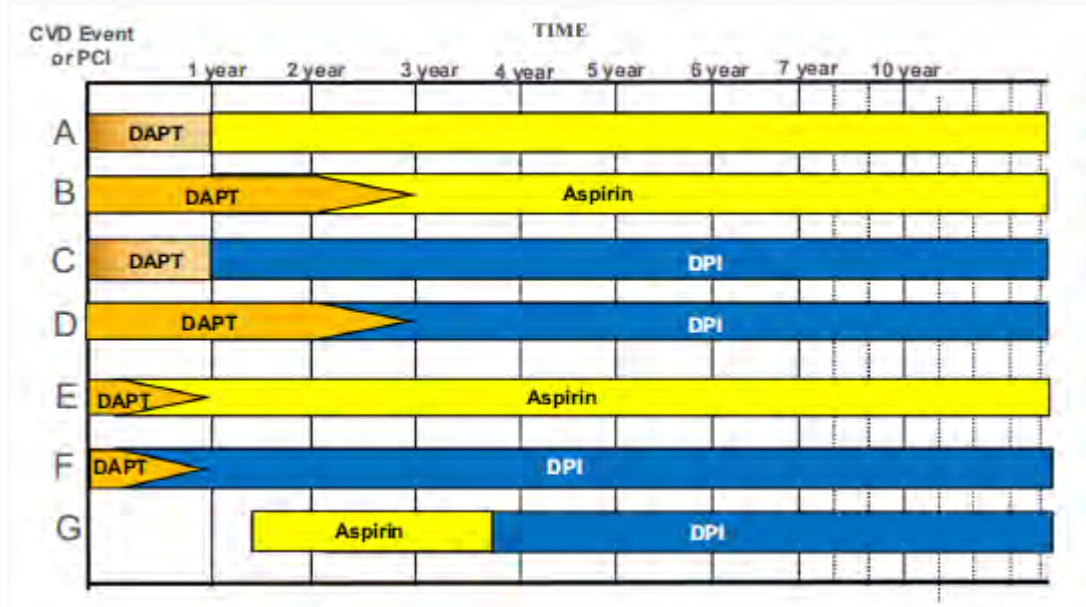
Welsh RC, Peterson ED, De Caterina R, Bode C, Gersh B, Eikelboom JW.

Αυτός ο αριθμός προορίζεται να είναι ένα εργαλείο για την αύξηση της ευαισθητοποίησης των κλινικών για τις σύγχρονες αντιθρομβωτικές στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων και θανάτου.

Το πρόσθετο όφελος του DPI σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη είναι παρόμοιο αν όχι μεγαλύτερο από αυτό που επιτυγχάνεται με άλλες αποδεκτές θεραπείες δευτερογενούς πρόληψης που κανένας γιατρός δεν θα μπορούσε να αρνηθεί σε έναν κατάλληλο ασθενή.

Αυτό περιλαμβάνει την ασπιρίνη σε σύγκριση με την απουσία αντιθρομβωτικής θεραπείας, τη μείωση των λιπιδίων με στατίνες και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε υπάρχοντες στόχους που βασίζονται σε τεκμηριωμένες μελέτες. Οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές που αφορούν συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών με χρονικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του χρόνου από το πιο πρόσφατο ισχαιμικό συμβάν ή επαναγγείωση παρουσιάζεται σχηματικά στο Σχήμα 4.

Σχήμα 4. Διάφορες αντιθρομβωτικές στρατηγικές μετάβασης



Οι διάφορες αντιθρομβωτικές στρατηγικές μετάβασης που οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών τους παρουσιάζονται σχηματικά και συζητήθηκαν στο κείμενο. Α, DAPT για 1 χρόνο, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη για έναν ασθενή ACS. Β, DAPT παρατάθηκε πέρα από το πρώτο έτος για ασθενείς με επιλεγμένα χαρακτηριστικά συμβάματα με αυξημένη θρόμβωση του στεντ ή επαναλαμβανόμενη ισχαιμία ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη (σημειώστε τα κωνικά βέλη περιγράφουν τα διάφορα χρονικά σημεία που θα μπορούσαν να εμφανίσουν οι αντιθρομβωτικές μεταβάσεις). Οι στρατηγικές C και D περιγράφουν παρόμοιες διάρκειες DAPT ως Α και Β αλλά σε κατάλληλους ασθενείς με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο και αποδεκτή αιμορραγία αποδεικνύουν τη μετάβαση από το DAPT σε μια προσέγγιση DPI. Οι στρατηγικές E και F ισχύουν για εκείνους τους ασθενείς με επιλεκτική PCI όπου τα στοιχεία υποστηρίζουν 3-6 μήνες DAPT με μετάβαση σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη (E) σε εκείνους που θεωρούνται ότι έχουν χαμηλό κίνδυνο επαναλαμβανόμενων

ισχαιμικών επεισοδίων ή εναλλακτικά υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή με μετάβαση σε διπλή οδό(F) αν υπάρχει αυξημένος ισχαιμικός κίνδυνος. Τέλος, η στρατηγική που παρουσιάστηκε στο G αντιπροσωπεύει εκείνους τους ασθενείς με τεκμηρίωση χρόνια ASCVD χωρίς πρόσφατο ισχαιμικό επεισόδιο ή επαναγγείωση, αλλά θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού συμβάντος με μετάβαση από μονοθεραπεία με ασπιρίνη στην προσέγγιση διπλής οδού.

Modified from [Am Heart J](#). 2019 Dec;218:100-109. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.006. Epub 2019 Oct 23.

Applying contemporary antithrombotic therapy in

the secondary prevention of chronic atherosclerotic cardiovascular disease.

[Welsh RC](#), [Peterson ED](#), [De Caterina R](#), [Bode C](#), [Gersh B](#), [Eikelboom JW](#).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά εάν ο ασθενής είχε σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο ή υπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας, η τιτλοποίηση της DAPT σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη θα είναι η καταλληλότερη δράση για τους ασθενείς μετά από μια επιλεκτική PCI (3-6 μήνες) ή μετά από ένα γεγονός ACS (συνήθως 12 μήνες) (σενάρια A και E). Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με κλινικούς παράγοντες πρόβλεψης αυξημένου ισχαιμικού κινδύνου και αποδεκτού κινδύνου αιμορραγίας, θα ήταν πιο ενδεδειγμένο να διατηρηθεί η DAPT για παρατεταμένη περίοδο πριν από τη μετατροπή σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη (κλινικό σενάριο B και E).

Σε αυτά τα σενάρια, μόλις ο κλινικός και ο ασθενής λάβει την απόφαση να παρατείνει τη DAPT, η βέλτιστη διάρκεια παραμένει άγνωστη, ενώ οι δοκιμές εξετάζουν περίπου 30 μήνες θεραπείας, αν και το έμφραγμα του μυοκαρδίου στο PEGASUS μπορεί να υποδηλώνει τη διάρκεια των 2 ετών. Η μετάβαση από το DAPT σε μια προσέγγιση DPI είναι μια άλλη σημαντική επιλογή επειδή αυτή η στρατηγική μείωσε το συνδυασμένο τελικό σημείο των κύριων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων αλλά και τον καρδιαγγειακό θάνατο και το εγκεφαλικό επεισόδιο με αποδεκτό

κίνδυνο αιμορραγίας και ελκυστικό συνολικό καθαρό κλινικό όφελος (κλινικό σενάριο C, D και ΦΑ). Τέλος, σε επιλεγμένους χρόνιους ασθενείς με ASCVD που παρουσιάζονται για παρακολούθηση ρουτίνας, ο κλινικός γιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μετάβασης από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στη στρατηγική διπλής οδού.

Και πάλι, μόλις ο κλινικός και ο ασθενής εφαρμόσει την προσέγγιση διπλής οδού, η βέλτιστη διάρκεια είναι άγνωστη, με τη μελέτη COMPASS να παρουσιάζει σταθερά οφέλη της στρατηγικής με την πάροδο του χρόνου μετά την τυχαιοποίηση. Μόλις καθοριστεί η αντιθρομβωτική στρατηγική, η απόφαση πρέπει να επανεκτιμηθεί με το πέρασμα του χρόνου και την ανάπτυξη πρόσθετων συμβάντων ή συνυπολογισμών που αυξάνουν είτε τον ισχαιμικό κίνδυνο είτε τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Υπολειμματικά ερωτήματα και τομείς για μελλοντική έρευνα παρόλο που υπήρξε εκτεταμένη οικονομική και πνευματική επένδυση στο ρόλο της αντιθρομβωτικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με χρόνια ASCVD, εξακολουθούν να υπάρχουν μια σειρά από αναπάντητες ερωτήσεις. Παρά την 1 εύλογα μεγάλη μελέτη εύρεσης δόσης, οι έρευνες φάσης 2 και 2 μεγάλες δοκιμές φάσης 3 που αποδεικνύουν το όφελος της ριβοραξαμπάνης 2,5mg σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, η "βέλτιστη δόση" και ο μηχανισμός δράσης παραμένουν ένα θέμα συζήτησης.

Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι η ριβοραξαμπάνη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε αυτή τη δόση σε μοντέλα ζώων, εξακολουθεί να φαίνεται συνετό να θεωρηθεί ότι το μεγαλύτερο μέρος του οφέλους σχετίζεται με άμεσες αντιπηκτικές επιδράσεις. Όσον αφορά τη «βέλτιστη δόση», φαίνεται ότι επιτυγχάνοντας σημαντικές μειώσεις στο MACE, εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατο CV, θάνατο από όλες τις αιτίες, καθώς και σημαντικά συμβάντα σε ασθενείς με PAD χωρίς να αυξάνεται η θανατηφόρος

αιμορραγία ή η μη θανατηφόρος ενδοκρανιακή αιμορραγία , η ριβοξαζαμπάνη 2,5mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ασπιρίνη έχει πιθανώς επιτύχει το θεραπευτικό σημείο. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και πρόσθετες οριστικές δοκιμές με κλινικά διαθέσιμα δεδομένα καθώς και νέα αντιπηκτικά μη βιταμίνης K από το στόμα που προήλθαν από κατάλληλη χορήγηση φάσης 2. Ένα δεύτερο σημείο συζήτησης που μπορεί πράγματι να είναι αμφιλεγόμενο είναι η ασπιρίνη, η βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή δόση που πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή χαμηλής δόσης για την επίτευξη της καλύτερης ισορροπίας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Έχουν γίνει τώρα 2 μεγάλες ουδέτερες δοκιμές που αξιολόγησαν την τικαγρελόρη έναντι της ασπιρίνης σε ασθενή με εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν απαιτούσε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και τικαγρελόρη έναντι κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με PAD που κατέδειξαν παρόμοια προφίλ ασφάλειας είτε με μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά. Μπορεί η ριβοξαζαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (ή ένα εναλλακτικό, κατάλληλα χορηγούμενο από του στόματος αντιπηκτικό) σε συνδυασμό με τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα, ενδεχομένως ακόμη και σε ένα χάπι συνδυασμού, να ενισχύσει περαιτέρω τα αποτελέσματα των χρόνιων ASCVD ασθενών.

Συνοπτικά

Πως μειώνεται η στεφανιαία νόσος;

Η βέλτιστη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου είναι η πρόληψη της. Η αντιμετώπιση των προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, έχει ως θετικό αποτέλεσμα την ελάττωση των στεφανιαίων συμβαμάτων.

Ποιοί είναι οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου;

- Ηλικία (άνδρες > 45 ετών, γυναίκες > 55 ετών)
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό (εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε πατέρα ή αδελφό σε ηλικία κάτω από 55 ετών, σε μητέρα ή αδελφή σε ηλικία κάτω από 65 ετών)
- Υπερχοληστεριναμία (LDL-"κακή"- χοληστερίνη **πάνω** από 130mg/dl)
- HDL χοληστερίνη (καλή χοληστερίνη) **κάτω** από 40 mg/dl. Εάν η HDL χοληστερίνη είναι πάνω από 60 mg/dl αφαιρείται ένας προδιαθεσικός παράγων
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αρτηριακή υπέρταση (πάνω από 140/90 mmHg)
- Κάπνισμα

Πρωτογενής πρόληψη

Αφορά τον πληθυσμό στον οποίο δεν έχει διαπιστωθεί αθηροσκληρυντική νόσος στα στεφανιαία αγγεία. Η πρωτογενής πρόληψη αφορά την τροποποίηση των προδιαθεσικών παραγόντων, ιδίως σε άτομα υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Τα άτομα αυτά ανήκουν σε μία από τις ακόλουθες 2 κατηγορίες:

Άτομα με 1 παράγοντα κινδύνου αλλά σε πολύ υψηλά επίπεδα (π.χ. χοληστερόλη πάνω από 300 mg%, ή αρτηριακή υπέρταση με συνοδό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.)

Άτομα με δύο ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Δευτερογενής πρόληψη

Αφορά τον πληθυσμό με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο.

Στα άτομα αυτά η πιθανότητα ενός μελλοντικού επεισοδίου εμφράγματος ή ακόμα και αιφνίδιου θανάτου είναι πολύ μεγάλη.

Η δευτερογενής πρόληψη συνίσταται σε:

Φαρμακευτική αγωγή:

Ποικίλα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό την ελάττωση της θνησιμότητας και την αύξηση της επιβίωσης. **Από αυτά μόνον η ασπιρίνη, οι β-αναστολείς και τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα έχουν αποδείξει ότι η χορήγησή τους συνοδεύεται από βελτίωση της επιβίωσης.**

Η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται δια βίου, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, σε κάθε στεφανιαίο άρρωστο. Η δόση κυμαίνεται από 75-100 mg.

Οι β-αναστολείς βελτιώνουν την πρόγνωση σε μετεμφραγματικούς αρρώστους, δεν είναι όμως γνωστή τυχόν ευνοϊκή δράση τους σε σταθερή στηθάγχη, πέραν του αντιστηθαγχικού τους αποτελέσματος.

Η υπολιπιδαιμική αγωγή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό των νέων στεφανιαίων επεισοδίων, και βελτιώνει τη στεφανιαία και ολική θνησιμότητα. Στόχος θα πρέπει να είναι η μείωση της ολικής χοληστερόλης κάτω από 200 mg/dl (με την LDL χοληστερόλη < 55 mg/dl). Ο ακρογωνιαίος λίθος των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων είναι οι στατίνες.

Τροποποίηση άλλων παραγόντων κινδύνου:

Τονίζεται ιδιαίτερα η διακοπή του καπνίσματος.

Βιβλιογραφία

1. Angiolillo, D.J., et al., *Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment*. Diabetes, 2005. **54**(8): p. 2430-5.
2. Leonardi, S., P. Tricoci, and R.C. Becker, *Protease-activated receptor-1 inhibitors: a novel class of antiplatelet agents for the treatment of patients with acute coronary syndrome*. Adv Cardiol, 2012. **47**: p. 87-99.
3. Paneni, F., et al., *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I*. Eur Heart J, 2013. **34**(31): p. 2436-43.
4. Messerli, F.H., et al., *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology*. Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2902-3; author reply 2903.
5. Fox, K., et al., *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2006. **27**(11): p. 1341-81.
6. Smith, P., H. Arnesen, and I. Holme, *The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction*. N Engl J Med, 1990. **323**(3): p. 147-52.
7. Antithrombotic Trialists, C., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002. **324**(7329): p. 71-86.

8. Welsh, R.C., et al., *A critical reappraisal of aspirin for secondary prevention in patients with ischemic heart disease*. Am Heart J, 2016. **181**: p. 92-100.
9. Connolly, S.J., 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**(10117): p. 205-218.
10. Mauri, L., et al., *Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents*. N Engl J Med, 2014. **371**(23): p. 2155-66.
11. Bonaca, M.P., et al., *Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1791-800.
12. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
13. Schwartz, G.G., et al., *Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome*. N Engl J Med, 2018. **379**(22): p. 2097-2107.
14. Bhatt, D.L., et al., *Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis*. JAMA, 2010. **304**(12): p. 1350-7.
15. Buccheri, S., et al., *Risk Stratification in Patients with Coronary Artery Disease: A Practical Walkthrough in the Landscape of Prognostic Risk Models*. Interv Cardiol, 2018. **13**(3): p. 112-120.
16. Urban, P., 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**(31): p. 2632-2653.
17. Quinlan, D.J., et al., *Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes*. Eur Heart J, 2011. **32**(18): p. 2256-65.

18. Armstrong, P.W. and R.C. Welsh, *Rear-view mirror observations on bleeding in acute coronary syndromes*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(11): p. 1178-80.
19. Yusuf, S., et al., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. N Engl J Med, 2001. **345**(7): p. 494-502.
20. Chen, Z.M., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1607-21.
21. Sabatine, M.S., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1179-89.
22. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
23. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1706-17.
24. Elmariah, S., et al., *Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2015. **385**(9970): p. 792-8.
25. Udell, J.A., et al., *Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials*. Eur Heart J, 2016. **37**(4): p. 390-9.
26. Bonaca, M.P., et al., *Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial*

- infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54*. Eur Heart J, 2016. **37**(14): p. 1133-42.
27. Bansilal, S., et al., *Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Multivessel Coronary Disease*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(5): p. 489-496.
28. Magnani, G., et al., *Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial*. Eur Heart J, 2016. **37**(4): p. 400-8.
29. Bhatt, D.L., et al., *Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(23): p. 2732-2740.
30. Bonaca, M.P., et al., *Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(23): p. 2719-2728.
31. Bonaca, M.P., et al., *Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(11): p. 1368-1375.
32. Hahn, J.Y., et al., *Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(24): p. 2428-2437.
33. Vranckx, P., et al., *Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial*. Lancet, 2018. **392**(10151): p. 940-949.

34. Watanabe, H., et al., *Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(24): p. 2414-2427.
35. Navarese, E.P., et al., *Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2015. **350**: p. h1618.
36. Palmerini, T., et al., *Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients*. Eur Heart J, 2017. **38**(14): p. 1034-1043.
37. Palmerini, T., et al., *Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(11): p. 1092-102.
38. Andreotti, F., et al., *Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients*. Eur Heart J, 2006. **27**(5): p. 519-26.
39. Alexander, J.H., et al., *Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome*. N Engl J Med, 2011. **365**(8): p. 699-708.
40. Mega, J.L., 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**(9683): p. 29-38.
41. Gibson, C.M., et al., *Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2*

- TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. Am Heart J, 2011. 161(5): p. 815-821 e6.*
42. Mega, J.L., et al., *Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med, 2012. 366(1): p. 9-19.*
43. Eikelboom, J.W., et al., *Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med, 2017. 377(14): p. 1319-1330.*
44. Anand, S.S., et al., *Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2018. 391(10117): p. 219-229.*
45. Gibson, C.M., et al., *Fatal or Irreversible Bleeding and Ischemic Events With Rivaroxaban in Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol, 2018. 72(2): p. 129-136.*