



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΥΠΟ

ΔΗΜΟΥ Γ. ΕΚΚΛΗΣΙΑΡΧΟΥ

Ειδικευμένου Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 26 Ιουνίου 2020

Επιβλέπων:

Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. Ιωάννης Σκουλαρίγγης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γρηγόρης Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Antithrombotic Treatment in Acute Coronary Syndromes

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Βασίλειο Βασιλικό και οποιονδήποτε άλλο που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Δήμος Γ. Εκκλησίαρχος

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	5
Εισαγωγή	7
Υλικό και Μέθοδοι	10
Αντιθρομβωτικά-Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα	11
Οξέα στεφανιαία σύνδρομα νοσοκομειακή αντιμετώπιση	23
Οξέα στεφανιαία σύνδρομα – αντιπηκτική αγωγή.....	25
Εκτίμηση θρομβωτικού-αιμορραγικού κινδύνου.....	29
Συζήτηση.....	32
ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ.....	36

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελεί καθημερινή πρόκληση για τον κλινικό καρδιολόγο. Η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής καθιστά αναγκαία την προσθήκη αντιπηκτικών στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ιδανική αγωγή συνίσταται στην επιλογή του κατάλληλου αναστολέα P2Y12 και αντιπηκτικού, παράλληλα με την κατάλληλη διάρκεια της θεραπείας ελαχιστοποιεί τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο, με αποτέλεσμα την άριστη φροντίδα του ασθενούς. Η μελέτη μας αποβλέπει μέσω της ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, στην ανάδειξη των πρόσφατων δεδομένων που αφορούν τον συνδυασμό αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και κολπική μαρμαρυγή. Τα από του στόματος απευθείας δρώντα αντιπηκτικά έχουν αποδείξει την ανωτερότητά τους όσον αφορά την αιμορραγία και μη κατωτερότητα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, απέναντι στους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, κατά τον συνδυασμό τους με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επιπλέον ο συνδυασμός αυτός συνοδεύεται από 47% μείωση των μειζόνων αιμορραγιών. Επιπρόσθετα, δε διαπιστώνονται σαφείς αποδείξεις που να αφορούν αυξημένης συχνότητα θρόμβωσης της πρόθεσης ή αύξηση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που δεν συνεχίζουν τη λήψη ασπιρίνης. Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εστιάζουν στην πρόληψη των αιμορραγικών παρά των ισχαιμικών επιπλοκών. Καμιά σημαντική μελέτη δε διαθέτει την ισχύ να ανιχνεύσει κλινικά σημαντικές διαφορές στα ισχαιμικά συμβάντα. Η τριπλή αγωγή μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί περιεπεμβατικά και για διάρκεια 30 ημερών. Μετά κατάλληλη αξιολόγηση κινδύνου η διάρκεια της είναι εφικτό να επεκταθεί για διάστημα 6 μηνών. Τα διάφορα μοντέλα εκτίμησης συμβάλλουν τόσο στην περισσότερο αξιόπιστη παρακολούθηση, όσο και στη διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων. Οι ισχυροί

αναστολείς των P2Y12 υποδοχέων αντενδείκνυται σαν μέρος της τριπλής θεραπείας. Η τικαγρελόρη έχει θέση στους ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και χαρακτηριστικά υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Νεότερα δεδομένα σε πρόσφατες μελέτες, αφορούν τόσο την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης χωρίς ασπιρίνη (AUGUSTUS), όσο και τα πλεονεκτήματα της μονοθεραπείας με τικαγρελόρης που αφορά τα αιμορραγικά και ισχαιμικά συμβάντα (TWILIGHT). Η εφαρμογή της απαραίτητης ισχύος στις μελλοντικές μελέτες για την αποκάλυψη σημαντικών κλινικών διαφορών στις διάφορες υποομάδες, θα συμβάλλει στη θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών με παρουσία χαμηλού αιμορραγικού και απουσία ισχαιμικού κινδύνου .

Λέξεις κλειδιά:

Οξέα στεφανιαία σύνδρομα, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, αγγειοπλαστική, μετα - ανάλυση, κλινική μελέτη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, πρασουγρέλη, warfarin, VKA, NOAC, dabigatran, rivaroxan, endoxaban, apixaban

ABSTRACT

Antithrombotic treatment in acute coronary syndromes, constitutes every day challenge for the practicing cardiologist.

The presence of atrial fibrillation makes necessary the addition of anticoagulation regimens to dual antiplatelet therapy. Optimal treatment, consists of selection of the most suitable P2Y12 inhibitor and anticoagulation which besides appropriate therapy duration minimizes bleeding and ischemic risk and leads to best personalized patient's care.

Our review aims to provide an update, through the review of the existing literature, on the topic of anticoagulant and antiplatelet combinations for patients presented with acute coronary syndrome and atrial fibrillation.

Direct oral anticoagulants (DOAC) have proved superiority in terms of bleeding and non-inferiority in efficacy when compared with vitamin K antagonists (VKA), when combined with dual antiplatelet therapy (DAPT). Additionally, dual therapy of DOAC plus DAPT is associated with 47% reduction of major bleeding. On the other hand, no clear signal of increased stent thrombosis and other MACE in groups of patients with interrupted consumption of aspirin, detected through different trials.

Current guidelines recommendations focus on bleeding and not thrombotic outcomes. None of the largest trials is powered to detect meaningful differences in ischemic events. Triple therapy could be safely applied peri-interventionally and during 30 days period. After probe risk stratification extended maximum duration for 6 months is reasonable. Different score models help provide more reliable follow up and correct modifiable factors. The more potent P2Y12 inhibitors are contraindicated as part of triple therapy. Ticagrelor represents an option, in patients with low bleeding risk and clinical characteristics of high thrombosis risk.

New studies have emerged regarding either safety and effective use of DOAC (apixaban) without aspirin (AUGUSTUS) or novel antiplatelet

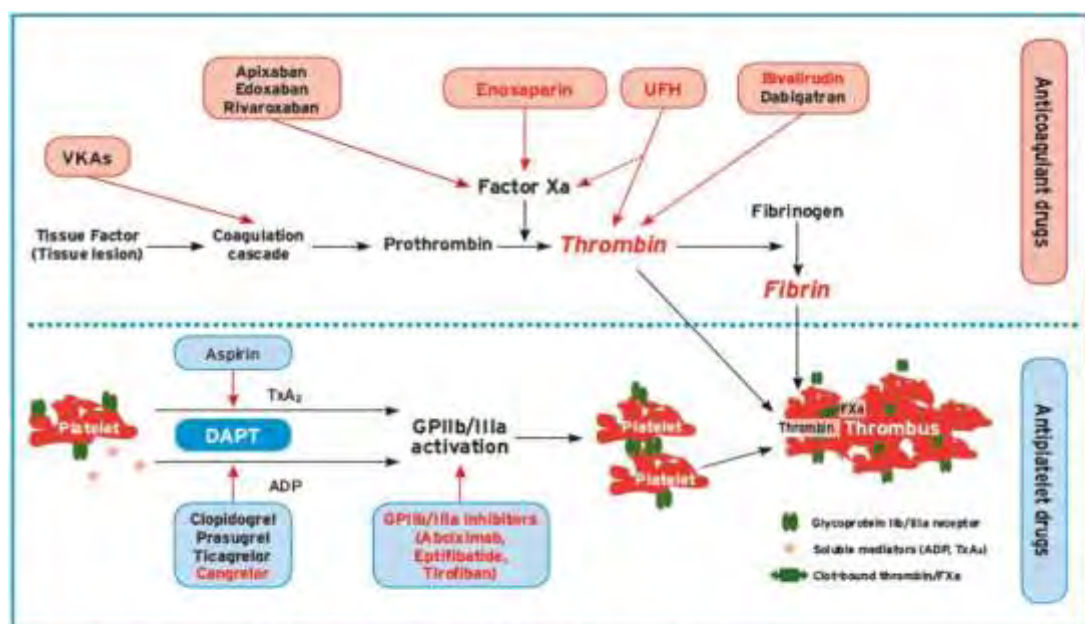
monotherapy with ticagrelor, which benefits regarding bleeding and thrombotic outcomes, preserved consistent irrespectively of patients condition acute or stable (TWILIGHT). Future randomized trials powered with sufficient strength to detect clinically relevant differences across subgroups, will help develop and apply new recommendations provided less bleeding without ischemic harm.

Key words:

Acute coronary syndromes, dual antithrombotic treatment, triple antithrombotic treatment, percutaneous coronary intervention, meta-analysis, clinical trial, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasourel, warfarin, VKA, NOAC, dabigatran, rivaroxan, endoxaban, apixaban

Εισαγωγή

Η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και των αιμοπεταλίων παίζει καθοριστικό ρόλο στην εκδήλωση και την εξέλιξη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Είναι φανερό ότι η επαρκής αναστολή του είναι καθοριστική ιδιαίτερα στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Οι διαθέσιμοι φαρμακολογικοί παράγοντες φαίνονται στον Πίνακα και αφορούν τόσο την προ και περιεπεμβατική αγωγή, όσο και τη θεραπεία συντήρησης.



The figure illustrates anticoagulant and antiplatelet drugs being used during and after myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting). Drugs with oral administration are shown in black letters and drugs with preferred parenteral administration in red. ADP = adenosine diphosphate; DAPT = dual antiplatelet therapy; FXa = factor Xa; GP = glycoprotein; TxA_2 = thromboxane A₂; UFH = unfractionated heparin; VKAs = vitamin K antagonists.

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και αναστολέων P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων βρίσκεται στην κορυφή της θεραπείας των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η κλοπιδογρέλη και σήμερα αποτελεί το συχνότερο χρησιμοποιούμενο παράγοντα. Πρόκειται για προφάρμακο, δεύτερης γενιάς θεινοπυριδίνη που μεταβολίζεται μέσω διπλού ενζυματικού μηχανισμού (CYP) από το κυτόχρωμα P450. Η πρασουγρέλη μια τρίτης γενιάς θεινοπυριδίνη, πιο δραστική από τη κλοπιδογρέλη μια και ο ενεργός

μεταβολίτης της προκύπτει από μονή ενζυματική μετατροπή. Και οι δύο παράγοντες δεσμεύουν μόνιμα τους υποδοχείς ADP με ημιπερίοδο ζωής 30 λεπτά και έναρξη δράσης μετά από δόση φόρτισης 2-8 ώρες για την κλοπιδογρέλη ενώ για την πρασουγρέλη τα αντίστοιχα διαστήματα είναι 30-60 λεπτά και 30 λεπτά έως 4 ώρες. Η τικαγρελόρη μια τριαζολοπυριδίνη δεσμεύει αναστρέψιμα τους υποδοχείς ADP μέσω ενός άμεσου ενεργού μεταβολίτη που προκύπτει από τη δράση του ενζύμου CYP3A4/5. Η ημιπερίοδος ζωής του ενεργού μεταβολίτη είναι 8-12 ώρες και η έναρξη δράσεως εμφανίζεται μετά 30' έως 4 ώρες. Η κανγρελόρη αποτελεί ένα ενδοφλέβιο ATP ανάλογο που δεσμεύει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο έντονα και αντιστρεπτά τους ADP υποδοχείς. Εμφανίζει ταχεία σε περίπου 2 λεπτά έναρξη δράσης, ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα 3-6 λεπτά, με τη λειτουργία των αιμοπεταλίων να αποκαθίσταται μετά 60 περίπου λεπτά από τη διακοπή της χορήγησής του.

Οι ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή (4-12%) αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την περίοδο παρακολούθησής τους. Επιπρόσθετα και η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών είναι αυξημένη στους ασθενείς αυτούς γι' αυτό και είναι καθοριστικής σημασίας να εφαρμόζονται αυστηρά οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την επαναιμάτωση και τη σωστή χορήγηση των αντιπηκτικών,.

Ο συνδυασμός των από του στόματος των νεότερων αντιπηκτικών (NOAC) και αναστολέων P2Y₁₂ έδειξε τουλάχιστον ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών, απέναντι στον αντίστοιχο συνδυασμό με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Συγκεκριμένα, στη PIONEERAF-PCI τόσο η δόση των 15mg όσο και πολύ χαμηλή των 2,5mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως, με αναστολείς P_Y12 έδειξε χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγιών, παρόλο που δεν τεκμηριώθηκε η μη κατωτερότητά της στην αποτελεσματικότητα με την καθιερωμένη τριπλή θεραπεία με αναστολείς της βιταμίνης Κ. Στη μελέτη RE-DUALPCI οι μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες ελαττώθηκαν με το συνδυασμό και των δύο δόσεων νταμπικαντράνης και ενός αναστολέα P_Y12 ενώ η αποτελεσματικότητα δε διέφερε με αυτή της τριπλής θεραπείας. Η μελέτη AUGUSTUS περιελάμβανε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα με ή χωρίς

πραγματοποίηση αγγειοπλαστικής στους οποίους ο αναστολές PΥ12 συνδυάστηκε με απιξαμπάνη και αναστολείς της βιταμίνης Κ. Το δοσολογικό σχήμα και των δύο καθιερωμένων δόσεων χωρίς ασπιρίνη είχε ως αποτέλεσμα λιγότερο ποσοστό αιμορραγιών και νοσηλειών χωρίς διαφορές στα ισχαιμικά επεισόδια συγκρινόμενο με το σχήμα που περιελάμβανε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ με ή χωρίς ασπιρίνη. Τέλος στη μελέτη ENTRUST σε παρόμοιο προφίλ ασθενών, ο συνδυασμός εντοξαμπάνης με PΥ12 δεν ήταν κατώτερος για εμφάνιση αιμορραγιών έναντι του τριπλού θεραπευτικού σχήματος ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, ενώ ταυτόχρονα δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα ισχαιμικά συμβάντα.^(1,2,3,4,5)

Στις παραπάνω κλινικές μελέτες η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών είναι δεκαπλάσια από των ισχαιμικών που περιλαμβάνουν την επανεμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου και θρόμβωσης της πρόθεσης. Επιπλέον για την τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, λόγω της ισχυρότερης αναστολής των αιμοπεταλίων συνδέονται με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο και δε συνιστάται η χρήση τους από τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.^(6,7)

Για όλα αυτά και λαμβάνοντας υπόψη των ευνοϊκό προφίλ των νεότερων αντιπηκτικών,^(1,2,4,5) τριπλή αγωγή πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο διάστημα εκτιμώντας τόσο τον ισχαιμικό όσο και τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Υλικό και Μέθοδοι

Η αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελεί μια συνεχή πρόκληση στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Μια και η παρουσία ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι αρκετά συχνή σε αυτήν την ομάδα ασθενών είναι ανάγκη η εξατομικευμένη προσέγγιση στον συνδυασμό αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών. Αυτό αποτελεί το στόχο της παρούσας διπλωματικής εργασίας μέσω της ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, των πολυκεντρικών μελετών και μεταanalύσεων.

Αντιθρομβωτικά-Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομο

Η ανωτερότητα και το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χορήγηση της τικαγρελόρης (ticagrelor) προέκυψε σαν αποτέλεσμα της μελέτης PLATO. Αφορά μια πολυκεντρική μελέτη που έγινε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο από τους οποίους αποκλείστηκαν αυτοί που είχαν ανάγκη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών. Δεν παρατηρήθηκε ανομοιογένεια όσον αφορά στα αποτελέσματα εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η συχνότητα των οποίων ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της τικαγρελόρης 9,8% απέναντι στο 11,7% της κλοπιδογρέλης HR 0,84 (0,77-0,92) $P < 0,001$. Στη συχνότητα εκδήλωσης των συνολικών μείζονων αιμορραγιών δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων 11,6% και 11,2% με $p = 0,43$. Οι αιμορραγίες μη σχετιζόμενες με την επέμβαση (πεπτικού) και ενδοεγκεφαλικές ήταν αυξημένες στην ομάδα της τικαγρελόρης 4,5% με 3,8% ($p = 0,03$) και 0,3% με 0,25 ($p = 0,06$) αντίστοιχα.⁽⁸⁾ Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χορήγησης εξετάστηκε στη μελέτη PEGAGUS, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου τα προηγούμενα 1-3 έτη στη λήψη 90mg ή 60mg τικαγρελόρης δύο φορές ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου για περίοδο παρακολούθησης 33 μηνών περίπου, μαζί με ταυτόχρονη λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης. Η συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ήταν σημαντικά μειωμένη τουλάχιστον κατά 15% και στις δύο ομάδες τικαγρελόρης με HR 0,85 (0,75-0,96) και $p = 0,008$ στην ομάδα των 90mg δύο φορές ημερησίως και HR 0,84 (0,74-0,95) $p = 0,004$ στην ομάδα των 60mg. Σημειώθηκε όμως σημαντική αύξηση των σημαντικών αιμορραγιών κατά TIMI 2,6%/2,3%/1,06% με $p < 0,001$. Δε διαπιστώθηκε

ανομοιογένεια στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων και φαίνεται ότι η δόση των 60mg δύο φορές ημερησίως, αποτελεί καλό συμβιβασμό καθώς δεν αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγίες.⁽⁹⁾ Η πολυκεντρική μελέτη GLOBAL-LEADERS αποτέλεσε μια εκτίμηση ανωτερότητας ενός θεραπευτικού σχήματος μονοθεραπείας τικαγρελόρης 90 mg δύο φορές ημερησίως για 23 μήνες, μετά από χορήγηση ασπιρίνης και τικαγρελόρης για ένα μήνα. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο στους οποίους χορηγήθηκε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 12 μήνες και ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που έλαβαν ασπιρίνη και τικαγρελόρη. Στη συνέχεια και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε μονοθεραπεία με ασπιρίνη για 12 μήνες. Δε διαπιστώθηκε διαφορά στο σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που αφορά την θνησιμότητα από κάθε αιτία την εκδήλωση νέου μη θανατηφόρου Q εμφράγματος μυοκαρδίου (RR 0.87 [95% CI 0.75–1.01]; $p=0.073$). Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις κατά BARC 3 ή 5 ήταν επίσης παρόμοιες και στις δύο ομάδες (RR 0.97 [95% CI 0.78–1.20]; $p=0.77$). Διαπιστώνεται ότι τα ανώτερα όρια των διαστημάτων εμπιστοσύνης αγγίζουν τη μονάδα με αποτέλεσμα την μη ύπαρξη ασφαλών σημείων στη μελέτη. Συμπερασματικά δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιτρέπουν αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών, αν και εκ των υστέρων ανάλυση (posthoc) διαπιστώνει υπεροχή της προτεινόμενης αγωγής στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.⁽¹⁰⁾ Με κατεύθυνση στην ανάγκη μείωσης του αιμορραγικού κινδύνου, αλλά παράλληλα προστασίας από ισχαιμικά επεισόδια, σχεδιάστηκε μια νέα παρέμβαση (μελέτη TWILIGHT) που αφορά μονοθεραπεία με τικαγρελόρη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από ολοκλήρωση τρίμηνης διπλής αντισταθμιστικής αγωγής ασπιρίνης και τικαγρελόρης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για διάστημα επιπλέον 12 μηνών σε μονοθεραπεία τικαγρελόρης και διπλή αγωγή με συγχορήγηση ασπιρίνης. Με την ολοκλήρωση της μελέτης η εμφάνιση του πρωτεύοντος σημείου που αφορά σημαντικές αιμορραγίες κατά BARC (2,3/5) ήταν σημαντικά μειωμένη κατά 44% στη ομάδα της τικαγρελόρης 4% έναντι 7,1% (HR, 0.56; 95% [CI], 0.45 to 0.68; $P<0.001$). Η εκδήλωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου που αφορά παρουσία θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες των ασθενών με ποσοστό 3,9% (HR 0.99; 95% CI, 0.78 - 1.25; $P< 0,001$ για μη κατωτερότητα).

Ο διαφορετικός σχεδιασμός που αφορά τον πληθυσμό των ασθενών (υψηλού κινδύνου), το θεραπευτικό σχήμα (απόσυρση ασπιρίνη έναντι σύγκρισης με διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή) και το διάστημα της μελέτης (12 έναντι 23 μηνών) ευθύνονται για τις διαφορές με τη μελέτη GLOBAL-LEADERS, στην οποία η μείωση των αιμορραγικών συμβαμάτων ήταν μόλις 14%. Φαίνεται ότι η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη δεν μπορεί να γενικευτεί αλλά αποτελεί μια κατάλληλη επιλογή για τους ασθενείς που ολοκληρώνουν χωρίς επιπλοκές το διάστημα των τριών μηνών υπό διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή⁽¹¹⁾.

Η αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης τεκμηριώθηκε από τη μελέτη TRITON. Συγκρινόμενη με την κλοπιδογρέλη υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στην συνολική εκδήλωση του πρωτεύοντος σημείου 9,9% με 12,1% της κλοπιδογρέλη με [HR 0,81 (CI 0,73-0,90) $p < 0,001$], όσο και στα επιμέρους συστατικά του, εκδήλωση εμφράγματος μυοκαρδίου, θρόμβωσης της πρόθεσης και ανάγκης για επείγουσα επαναγγείωση με $p < 0,001$. Αντίθετα σημειώθηκε αυξημένη εμφάνιση αιμορραγιών στην ομάδα της πρασουγρέλης με συχνότητα 2,4% έναντι 1,8% (HR, 1.32; 95% CI, 1.03 - 1.68; $P=0.03$). Το όφελος ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στους διαβητικούς 17% σε σχέση με 12,2% στους μη διαβητικούς (HR 0.70; 95% CI, 0.58 - 0.85; $P < 0.001$). Επίσης σημαντικός ήταν ο κίνδυνος στους ασθενείς με εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου, ηλικίας >75 ετών και κάτω των 60 κιλών ($p=0,006$).⁽¹²⁾ Η μελέτη DAPT μια διεθνής τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη εξετάζει την πλέον του έτους χορήγηση της πρασουγρέλης (34,8%) ταυτόχρονα με την κλοπιδογρέλη (65,2%), χωρίς επιπλέον διάκριση. Στη συνεχιζόμενη αγωγή η εκδήλωση του πρωτεύοντος σημείου ήταν σημαντικά μειωμένη στις συνιστώσες του, θρόμβωση της πρόθεσης 0.4% με 1.4% (HR 0.29 [95% CI 0.17 - 0.48]; $P < 0.001$) και εκδήλωσης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων 4.3% με 5.9% (HR 0.71 [95% CI, 0.59- 0.85]; $P < 0,001$). Οι παραπάνω επιπλοκές εκδηλώθηκαν εντός του τριμήνου από διακοπή των θειοπυριδινών. Αντίθετα συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα μέτριας και σοβαρής βαρύτητας αιμορραγιών 2.5% με 1.6% στην ομάδα ελέγχου (HR 1.61 [95% CI, 1.21 - 2.16]; $P=0.001$).⁽¹³⁾

Μέσα από ένα κατά το δυνατό αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και προκειμένου τη σύγκριση των θεραπευτικών

τακτικών με τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, πραγματοποιήθηκε η μελέτη ISAR-REACT. Η εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου που αφορά θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 9,3% στην ομάδα τικαγρελόρης και 6,8 στην πρασουγρέλης με HR 1,36 (1,09-1,70) και $p=0,006$. Η συχνότητα αιμορραγιών κατά BARC 3-5 ήταν επίσης αυξημένη στην ομάδα της τικαγρελόρης σε ποσοστό 5,4% έναντι 4,8 στην πρασουγρέλη με HR 1,12 (0,83-1,51) και $p=0,46$. Η παραπάνω αποτελεί την πρώτη “head-to-head” συγκριτική μελέτη η οποία έδειξε ανωτερότητα της πρασουγρέλης έναντι της τικαγρελόρης. Αντιθέτως στη μελέτη PRAGUE18 μια άλλη μελέτη “head to head” στην οποία όμως να σημειωθεί ότι υπήρχε αυξημένη αποκλιμάκωση της αγωγής από τους ισχυρότερους P2Y12 αναστολείς σε κλοπιδογρέλη δεν υπήρχε διαφορά στα ισχαιμικά συμβάντα. Προσοχή χρειάζεται στην ομάδα των διαβητικών τύπου II στην οποία δεν παρέχονται στατιστικά δεδομένα και στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά στους οποίους δε φάνηκε να πλεονεκτεί η πρασουγρέλη.^(14,15)

Ο ρόλος της ασπιρίνης στην τριπλή θεραπεία αναθεωρήθηκε από τη πραγματοποίηση μιας τυχαιοποιημένης και πολυκεντρικής μελέτης (WOEST), τεκμηριώνοντας τη θέση της κλοπιδογρέλης ως ασφαλούς και αποτελεσματικού παράγοντα ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή, που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Μετά από 1:1 τυχαιοποίηση στη διπλή αγωγή κλοπιδογρέλης-αντιπηκτικού και στην τριπλή αγωγή με προσθήκη ασπιρίνης οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν στο διάστημα ενός έτους, για εμφάνιση αιμορραγιών και εκδήλωση ισχαιμικών επιπλοκών. Στην παραπάνω μελέτη αν και τα ποσοστά των αιμορραγιών κάθε βαρύτητας είναι υψηλά, 19,4% στη διπλή αγωγή και 44,4% στην τριπλή αγωγή, ευνοείται σαφώς η χρήση διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής (HR 0,36 (95% CI 0,26–0,50) $p<0,0001$). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και ανάγκη επαναγγείωσης δε διέφεραν στις δύο ομάδες των ασθενών (HR 0,60 (95% CI 0,38–0,94) $p=0,025$). Το όφελος της διπλής αγωγής, χωρίς την χορήγηση ασπιρίνης, ενισχύεται σημαντικά και από την παρατήρηση ότι τόσο τα θρομβωτικά όσο και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια δε διαφέρουν, με αποτέλεσμα ο διπλός συνδυασμός αντιπηκτικών και κλοπιδογρέλης να είναι εφικτός.⁽¹⁶⁾ Στη μελέτη

GEMINI-1 έγινε αντικατάσταση της ασπιρίνης με τη χαμηλή δόση των 2,5mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Δε διαπιστώθηκε στατιστική διαφορά στη εκδήλωση κλινικά σημαντικών αιμορραγιών κατά TIMI, GUSTO και BARC. Ημελέτη δε σχεδιάστηκε και δεν είχε την στατιστική ισχύ για απόδειξη όφελος στην εκδήλωση των ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁽¹⁷⁾

Στη μελέτη REDUAL-PCI για περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών τυχαιοποιήθηκαν 2725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική σε προηγηθέν διάστημα 120 ωρών για αντιμετώπιση είτε σταθερής στεφανιαίας νόσου ή οξέος συνδρόμου. **(50,5%)** Επιλέξιμοι ήταν οι ασθενείς ανεξάρτητα της λήψης αντιπηκτικής αγωγής. Η παρουσία σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (eGFR<30ml/min) ήταν αίτιο αποκλεισμού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρία θεραπευτικά πρωτόκολλα. Σε δύο ομάδες της διπλής αγωγής με 110 και 150mg νταμπικαντρανης και P2Y12 αναστολείς και στην ομάδα της τριπλής αγωγής με βαρφαρίνη, ασπιρίνη και αναστολείς P2Y12. Χορηγήθηκε είτε κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως είτε τικαγρελόρη 90mg δύο φορές ημερησίως **(12%)** σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή για διάστημα 12 μηνών. Η ασπιρίνη χορηγήθηκε για ένα μήνα στους ασθενείς με μη επικαλυμμένες προθέσεις και για τρεις μήνες στις επικαλυμμένες. Στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης 70 ετών η επιλογή ήταν 1:1:1 ενώ οι μεγαλύτεροι **(16,8%)** δεν επιλέχθηκαν για την ομάδα 150mg νταμπικαντρανης. Με την ολοκλήρωση της μελέτης όσον αφορά το πρωτεύον σημείο εμφάνισης μείζονος ή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας η εμφάνιση της ήταν σημαντικής χαμηλότερη τόσο στην ομάδα 110 (15,4%) όσο και στην ομάδα των 150 (20,2%) απέναντι στην ομάδα με την τριπλή αγωγή (26,9% και 25,7% αντίστοιχα). Στο δευτερεύον σημείο εκδήλωσης θρομβωτικών επιπλοκών (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή εμβολικό επεισόδιο, θάνατο, ανάγκη επαναγγείωση) φάνηκε μη κατωτερότητα των σχημάτων της διπλής θεραπείας (15,2% έναντι 13,4% για 110 και 11,8% έναντι 12,8%). Η χρήση της ασπιρίνης ακολούθησε την υπάρχουσα πρακτική για το διάστημα χορήγησής της. Τα αυξημένα περιστατικά εκδήλωσης δευτερεύοντος σημείου στην ομάδα των 110mg φανερώνουν την ανάγκη ισορροπίας θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.⁽¹⁾

Η μελέτη PIONEERAF-PCI αφορά 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή μετά από 72ώρες από την ολοκλήρωση της αγγειοπλαστικής για αντιμετώπιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Μείζονα κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ισχαιμικό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο και σοβαρή αιμορραγία το τελευταίο 12μηνο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα της διπλής θεραπείας χορηγήθηκαν 15/10mg ριβαροξαμπανης (μια δοσολογία μη εγκεκριμένη για την θρομβοεμβολική προστασία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή) και αναστολέας P2Y12 για 12 μήνες. Οι υπόλοιπες δύο ομάδες αφορούν την τριπλή θεραπεία με δύο σχήματα 2,5mg ριβαροξαμπάνης ή αναστολείς βιταμίνης K συνδυασμένων με αναστολείς P2Y12 και ασπιρίνη για διάστημα 1 ή 6 ή 12 μήνες. Η επιλογή του χρονικού διαστήματος καθώς και του αναστολέα P2Y12 ήταν στην ευχέρεια του ερευνητή και στη συνέχεια η τυχαιοποίηση πραγματοποιούνταν με σχέση 1:1:1. Μετά το καθορισθέν διάστημα η δόση ριβαροξαμπάνης άλλαζε σε 15/10mg σταματούσε η χορήγηση P2Y12. Και οι ομάδες που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για το διάστημα των 12 μηνών εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μικρότερα ποσοστά σημαντικής αιμορραγίας (16,8% και 18,0 στη δόση 2,5 έναντι 26,7% της τρίτης ομάδας). Η συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κυμάνθηκε αντίστοιχα 6,5%, 5,6% και 6,0% για κάθε ομάδα. Σημειώνεται από την ερευνητική επιτροπή ότι επιλέχθηκε η δόση των 2,5 δύο φορές ημερησίως γιατί οι δόσεις των 20,15 ακόμη και των 10 στη μελέτη ATLASACS-TIMI συνοδεύονταν από υψηλά ποσοστά σημαντικών αιμορραγιών, θεωρώντας επισφαλή τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων ως μέλος της τριπλής θεραπείας. Το πλέον ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης αποτελούν τα δευτερεύοντα σημεία. Για παράδειγμα στην ομάδα των 6 μηνών η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ευνοεί την καθιερωμένη τριπλή θεραπεία, ενώ στην ομάδα των 12 μηνών διπλής αντιαιμοπεταλιακής η συχνότητα εμφάνιση του σύνθετου καταληκτικού σημείου υποστηρίζει το θεραπευτικό σχήμα της ριβαροξαμπάνης. Η επιλογή των επιμέρους συνιστωσών δεν ήταν τυχαία, εμφανίζονται ευρέα όρια εμπιστοσύνης και ο αριθμός των εξετασθέντων δεν ευνοεί τη δυναμική της μελέτης (22% των ασθενών έλαβαν τριπλή αγωγή για ένα έτος) για τεκμηρίωση ανωτερότητας ή μη κατωτερότητας. Επιπλέον δεν παρουσιάζεται σημαντική αλληλεπίδραση των

ομάδων της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Επομένως είναι επισφαλής η εξαγωγή συμπερασμάτων για κλινική εφαρμογή.⁽²⁾

Στη τυχαιοποιημένη μελέτη AUGUSTUS με 2x2 σχεδιασμό, τυχαιοποιήθηκαν 4614 ασθενείς μέσης ηλικίας 70,7 ετών μέσα σε 14 ημέρες από τη διενέργεια ή όχι αγγειοπλαστικής. Σε όλους τους ασθενείς σχεδόν 92,6% χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε την τυχαιοποίηση όσον αφορά τη λήψη απιξαμπάνης ή αναστολέων βιταμίνης K και στη συνέχεια ασπιρίνης ή placebo για περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Χορηγήθηκαν οι εγκεκριμένες δόσεις απιξαμπάνης 5 και 2,5mg και αφορά ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με επεμβατική αντιμετώπιση (37,3%), φαρμακευτική αντιμετώπιση (23,9%) και εκλεκτική αγγειοπλαστική (38,8%). Η κλοπιδογρέλη αποτέλεσε τον αναστολέα P2Y12 στη συντριπτική πλειοψηφία (92,6). Σχετικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της σοβαρής αιμορραγίας σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικά διαφορές μεταξύ αναστολέων βιταμίνης K (14,7%) και απιξαμπάνης (10,5%) καθώς μεταξύ ασπιρίνης (16,1%) και placebo (9,0%). Το ποσοστό θανάτου και νοσηλείας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα με αναστολείς της βιταμίνης K (26,3%) από την απιξαμπάνη (22,5%). Η εκδήλωση ισχαιμικών επεισοδίων δεν παρουσίασε διαφορές και αφορά 6,7% της ομάδας της απιξαμπάνης, 7,1% των αναστολέων της βιταμίνης K, 6,5% των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και 7,3% αυτών που χορηγήθηκε placebo. Όσον αφορά στον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο το μέσο αποτέλεσμα ήταν CHA₂DS₂-VASc=4 και HAS-BLEED=3. Σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου προκύπτει ότι η παράλειψη της ασπιρίνης έχει ως αποτέλεσμα 47% μείωση των αιμορραγιών και η χορήγηση απιξαμπάνης και κλοπιδογρέλης είναι ασφαλής μια και παρουσίασε επιπλέον 50% μειωμένη εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Παρόλο που το μέγεθος της μελέτης είναι μικρό φαίνεται και σε αυτή τη μελέτη για τη χρήση της ασπιρίνης, ότι το κέρδος που αφορά μικρή απόλυτη ελάττωση του κινδύνου ισχαιμικού επεισοδίου συνοδεύεται από μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης των κλινικά σημαντικών αιμορραγιών.⁽³⁾

Η μελέτη ENTRUSTAF-PCI αφορά μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και μη κατωτερότητας έρευνα 1506 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου (48%) ή οξέος

στεφανιαίου συνδρόμου (52%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε στη λήψη εντοξαμπάνης 60 και αναστολέα P2Y12 για 12 μήνες, είτε σε τριπλή αγωγή με αναστολέα βιταμίνης K και αναστολέα P2Y12 για 12 μήνες με προσθήκη ασπιρίνης για διάστημα 1-12 μηνών. Η επιλογή του αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη 92%, πρασουγρέλη < 1%, τικαγρελόλης 7-8%) καθώς και του διαστήματος 1-12 αφέθηκε στη ευχέρεια του ερευνητή. Μετά από παρακολούθηση 12 μηνών η ετήσια συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος σημείου της σοβαρής αιμορραγίας στην ομάδα της εντοξαμπάνης 20,7% δεν ήταν κατώτερη από την ομάδα ελέγχου (20%). Και στις δύο ομάδες δεν υπήρχε διαφορά επίσης στην έκβαση τυχόν καρδιαγγειακών συμβαμάτων (7,3% και 6,9% αντίστοιχα). Όπως και στις παραπάνω μελέτες ο αριθμός του δείγματος είναι μικρός ώστε να ανιχνεύσει μικρές αλλά πιθανόν σημαντικές διαφορές στην έκβαση αποτελεσματικότητας των συστατικών του δευτερεύοντος σημείου.⁽⁵⁾

Πρέπει να τονιστεί ότι και στις τέσσερις παραπάνω μελέτες η χρήση των νεότερων αντιαιμοπεταλικών, πρασουγρέλης και τικαγρελόρης είναι σημαντικά χαμηλότερη με αυτή της κλοπιδογρέλης.

Δεδομένα της καταγραφικής μελέτης GRAPE φανερώνουν και την ελληνική πραγματικότητα της χορήγησης των νεότερων αντιαιμοπεταλικών. Η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε στο 47% των ασθενών και δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των νεότερων αντιαιμοπεταλικών στη αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Τα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της πρασουγρέλης 4,4% σε σχέση με αυτή της κλοπιδογρέλης 10,1% ενώ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης (6,8%). Οι αιμορραγίες κάθε αιτιολογίας ήταν αυξημένες στην ομάδα της τικαγρελόρης ενώ τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα ($BARC \geq 3$) δε διέφεραν μεταξύ των αντιαιμοπεταλικών.⁽¹⁸⁾

Για όλους τους παραπάνω λόγους έχουν πραγματοποιηθεί μεταanalύσεις των παραπάνω μελετών με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων που θα καθορίσουν την καθημερινή κλινική πρακτική. Η μελέτη από Golwala et al, στην οποία αναλύθηκαν τα αποτελέσματα των μελετών WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONNER-PCI και REDUAL-PCI διαπίστωσε σχετική μείωση 47%

των μείζονων και ελάσσονων αιμορραγιών και μη στατιστική διαφορά στη συνολική εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 10,4% στη διπλά αντιθρομβωτική αγωγή και 10,0% στην τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Επίσης δεν υπήρχε διαφορά στα επιμέρους συστατικά που αφορούν την αποτελεσματικότητα και περιλαμβάνουν την θνησιμότητα, τον καρδιακό θάνατο, τη θρόμβωση της πρόθεσης και την εκδήλωση ισχαιμικού επεισοδίου. Επιμέρους αναλύσεις που αφορούν τη συνεισφορά της μελετών WOEST και ISARTRIPLE, σχετικά με το ποσοστό της κολπικής μαρμαρυγής 69% και 84% αντίστοιχα και της ασπιρίνης σαν μοναδικού αντισταθμιστικού στη δεύτερη, δεν έδειξαν κάποια επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα. Πρέπει να τονιστεί ότι οι παραπάνω μελέτες παρουσιάζουν χαμηλή ισχύ και εμφανίζουν ανομοιογένεια στα επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών (κλινικά χαρακτηριστικά, τύπος πρόθεσης, εκτίμηση κινδύνου) που θα βοηθούσαν και στην εξαγωγή επιμέρους συμπερασμάτων.⁽¹⁹⁾

Η διερεύνηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της διπλής απέναντι στην τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, ήταν επίσης ο σκοπός της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε από τους G.Gargiulo et al. Αποκλείστηκαν τα δεδομένα των μελετών WOEST και ISAR-TRIPLE στις οποίες ερευνήθηκαν αποκλειστικά οι αναστολείς βιταμίνης Κ, το σκέλος τριπλής αγωγής με 2,5mg ριβαροξαμπάνης και από τη μελέτη AUGUSTUS, τα σχήματα διπλής αντισταθμιστικής αγωγής με αναστολείς βιταμίνης Κ και τριπλής με τα νεότερα αντιπηκτικά. Η συχνότητα των μείζονων και των κλινικά σημαντικών μη μείζονων αιμορραγιών ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (13.4% vs. 20.8%; RR 0.66, 95% CI 0.56–0.78; P< 0.0001; I²= 69%). Σημειώθηκε επίσης σημαντική 67% μείωση των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών, μόνο με τον περιορισμό στη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με τα νεότερα αντιπηκτικά σε σχέση με την τριπλή που στηρίζεται στους αναστολείς της βιταμίνης Κ Τ (0.28% έναντι 0.86%; RR 0.33, 95% CI 0.17–0.65; P= 0.001; I²= 0%). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά που αφορά το θάνατο από κάθε αιτία και τον καρδιαγγειακό, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Όμως τα παραπάνω οφέλη αντισταθμίζονται από την οριακή αύξηση του εμφράγματος μυοκαρδίου (3.6% έναντι 3.0%; RR 1.22, 95% CI 0.99–1.52; P= 0.07; I²=

0%) και τον ονομαστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης της πρόθεσης (1.0% έναντι 0.%; RR 1.59, 95% CI 1.01–2.50; P= 0.04; I²= 0%) στην ομάδα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Τονίζεται ότι μια και στη καθημερινή κλινική πρακτική τα ισχαιμικά επεισόδια καρδιακά και εγκεφαλικά, εμφανίζονται 10 φορές χαμηλότερα από τα αιμορραγικά, με την ένταξη στη μελέτη και των τεσσάρων μελετών που αφορούν συνδυασμό των νεότερων αντιπηκτικών και P2Y12 αναστολέων, έγινε δυνατή η αύξηση της ισχύος στην εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν συγκεκριμένες συνιστώσες όπως η θρόμβωση της πρόθεσης. Επίσης με την απομάκρυνση των συγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων της μελέτης AUGUSTUS δεν παρατηρήθηκε ανομοιογένεια στην συχνότητα εμφάνισης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Ένα ακόμη μοναδικό και κλινικής σημασίας γεγονός αποτελεί η παρατήρηση, σε αντίθεση με άλλες μελέτες, ότι το αιμορραγικό όφελος αντισταθμίζει η αύξηση των καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων αλλά όχι και των εγκεφαλικών. Στατιστικά μοντέλα στηριζόμενα στην εκτίμηση οφέλους (NNTB) ή βλάβης (NNTH) μπορούν να βοηθήσουν περισσότερο στον καθορισμό του συνολικού ατομικού αιμορραγικού ή ισχαιμικού κινδύνου, παρά να αποτελέσουν ένα αλγόριθμο θεραπευτικής στρατηγικής.⁽²⁰⁾

Στη μετανάλυση δικτύου που πραγματοποιήθηκε από τους Lopes et al, εξετάστηκε η επίδραση στο πρωτεύον σημείο της μείζονος αιμορραγία κατά TIMI και της αποτελεσματικότητας εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων τεσσάρων θεραπευτικών σχημάτων. Θεραπεία αναφοράς θεωρήθηκε η χορήγηση αναστολέων βιταμίνης K με διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή και ακολούθησαν οι συνδυασμοί αναστολέων βιταμίνης K και αναστολέων P2Y12, νεότερων αντιπηκτικών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αναστολέων P2Y12. Η μελέτη ISARTRIPLE λόγω του εντελούς διαφορετικού σχεδιασμού αφαιρέθηκε από τη στατιστική επεξεργασία. Ο λόγος πιθανοτήτων για την ομάδα των νεότερων αντιπηκτικών και P2Y12 ήταν ο μικρότερος όσον αφορά για την εκδήλωση κατά αιμορραγίας συμπεριλαμβανόμενης και της ενδοεγκεφαλικής. Ευνοϊκότερο ήταν και το προφίλ ασφάλειας αναστολέων βιταμίνης K με αναστολείς P2Y12 απέναντι στην ομάδα ελέγχου, με το αντίθετο όμως να συμβαίνει απέναντι στο θεραπευτικό σχήμα των νεότερων αντιπηκτικών με αναστολείς P2Y12. Η

έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια και στις τέσσερις ακολουθούμενες αγωγές. Συμπερασματικά η στρατηγική παράλειψης της ασπιρίνης είναι ασφαλής και δε διαπιστώθηκαν ασφαλή σημεία αυξημένης θρόμβωσης της πρόθεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που η μετανάλυση δικτύου επιτρέπει ταυτόχρονες συγκρίσεις δεν υπάρχει η αναγκαία διασπορά στις διάφορες υποομάδες που να καθορίσει με σαφήνεια ποιοι είναι πιθανόν να ωφεληθούν από τη μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης.^(21,22)

Στη μελέτη Khan et al, με υψηλής βεβαιότητας αποδεικτική αξία ο διπλός συνδυασμός νεότερου αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού ελαττώνει τον κίνδυνο αιμορραγικών συμβαμάτων ((RD, -0.013 [95% CI, 0.025-0.002]) απέναντι στην τριπλή αγωγή με αναστολείς βιταμίνης K. Αντίθετα με χαμηλή βεβαιότητας αποδεικτική αξία προκύπτει ότι η διπλή αγωγή δε δείχνει πειστικά αποτελέσματα(RD, 0.004 [CI, 0.010 to 0.017]),συγκρινόμενη με την τριπλή στον κίνδυνο θανάτου και ισχαιμικών επεισοδίων που αφορά έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό επεισόδιο και θρόμβωση της πρόθεσης. Συμπεριλαμβανόμενης δε στα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας, προκύπτει πιθανά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων στην ομάδα της διπλής αγωγής.⁽²³⁾

Η μετανάλυση δικτύου από Kumo συμπεριέλαβε τις μελέτες WOEST, PIONEERAF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS και ENTRUST. Το θεραπευτικό σχήμα αναστολέων βιταμίνης K και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αύξησε σημαντικά το ποσοστό αιμορραγιών συγκρινόμενο με τους υπόλοιπους θεραπευτικούς συνδυασμούς. Η θεραπεία απιξαμπάνης και αναστολέα P2Y12 παρουσίασε το χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο και βαθμολογήθηκε ως το καλύτερο σχήμα. Δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση των ισχαιμικών εκδηλώσεων. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα του συνδυασμού απιξαμπάνης και αναστολέα P2Y12 προκύπτει με σημαντική ανομοιογένεια αλλά όχι αβεβαιότητα στις μελέτες. Τα παραπάνω συμβαδίζουν και με τα αποτελέσματα της μελέτης ARISTOTLE στην οποία η απιξαμπάνη έδειξε ανώτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τη μελέτη αποτελούσαν ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική (περίπου 25%) και η περίοδος παρακολούθησης διήρκεσε 6 μήνες. Είναι επίσης άγνωστο αν τα

αποτελέσματα της μελέτης Kuno έχουν εφαρμογή και με τους νεότερους αναστολείς μια και στο 90% των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλοπιδογρέλη.⁽²⁴⁾

Ο ρόλος της τριπλής απέναντι στη διπλή θεραπεία στην εμφάνιση των ισχαιμικών εκδηλώσεων διερευνήθηκε στη μελέτη του Modi et al, μέσω της μετανάλυσης των μελετών ISAR-TRIPLE, PIONEERAF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS και WOEST. Η σύγκριση της διπλής αγωγής με την τριπλή αγωγή είχε σαν αποτέλεσμα παρόμοιο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση της πρόθεσης. Η τριπλή θεραπεία απέναντι στη διπλή παρουσίασε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο συνολικών μείζονων και ελασσόνων αιμορραγιών κατά TIMI ([1.81 (1.38–2.38); P<0.0001; I2 ¼ 52%]). Ο αποκλεισμός από την ανάλυση ευαισθησίας και υπομονάδων, των αποτελεσμάτων της μελέτης ISARTRIPLE και του τριπλού σχήματος της ριβαροξαμπάνης από τη μελέτη PIONEERAF-PCI δεν μετέβαλε τα προηγούμενα συμπεράσματα. Παρόλο που δεν υπάρχει σημαντική ανομοιογένεια στις αναλύσεις, ο μικρός αριθμός των δεδομένων στερεί την απαραίτητη ισχύ για την εξέταση της έκβασης των ισχαιμικών έναντι των αιμορραγικών επεισοδίων και γενικευμένη εφαρμογή των ευρημάτων.⁽²⁵⁾

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα νοσοκομειακή αντιμετώπιση

Η αντιθρομβωτική αγωγή συνιστάται σε όλους τους ασθενείς σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά (IA). Αποτελέσματα διαφόρων μελετών συνιστούν την ηπαρίνη σαν επιλογή. Η μπιβαλιρουδίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις αντί της ηπαρίνης (IIb/A), μια και τυχόν πλεονεκτήματα όσον αφορά τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές δεν τεκμηριώθηκαν από τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη VALIDATE-SWEDEHEART καθώς και τη μετανάλυσή της.^(26,6) Επίσης η ενοξαπαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά στις περιπτώσεις αρχικής υποδόριας χορήγησής της. Τέλος για τους αναστολείς GbIIa/IIIb δε συνιστάται η ευρεία χρήση τους, παρά για περιπτώσεις θρομβωτικών επιπλοκών ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς θεραπεία με τικαγλελόρη/πρασουγρέλη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνη και αναστολέων P2Y12 αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής στρατηγικής (IA). Συνιστώνται οι νεότεροι τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, ενώ η κλοπιδογρέλη μπορεί να χορηγηθεί σε περίπτωση μόνο αντενδείξεων ή έλλειψης των νεότερων παραγώγων(IA/IB). Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (IA). Τα ευρήματα υποστηρίζονται από τη μελέτη SMART-DATE, με το ποσοστό εμφράγματος να είναι υψηλότερο στην ομάδα των 6 μηνών ενώ τα αιμορραγικά συμβάντα δε διέφεραν σημαντικά στις ομάδες των 6 και 12 μηνών. Σε περιπτώσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου προτείνεται η διακοπή του αναστολέα P2Y12 (IIaB) Στη χορήγηση θρομβολυτικού παράγοντα η κλοπιδογρέλη αποτελεί πρώτη επιλογή (IA) μια και οι νεότεροι αναστολείς P2Y12 δεν έχουν μελετηθεί αν και μπορεί να αλλαγή από κλοπιδογρέλη μετά από 48 ώρες από τη θρομβόλυση εφόσον πραγματοποιηθεί αγγειοπλαστική.^(6,7,27)

Παρόλη την εντατική φαρμακευτική αγωγή συμβαίνει υποτροπή ισχαιμικών επεισοδίων. Θεωρήθηκε ότι τα από του στόματος νεότερα

αντιπηκτικά μπορούν να συμβάλλουν και στη μείωση της συχνότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων ισορροπώντας τον αυξημένο παράλληλα αιμορραγικό κίνδυνο. Η μελέτη APPRAISE-2 εξέτασε τη θέση της απιξαμπάνης στην καθιερωμένη δόση της των 5mg δύο φορές ημερησίως στην επίτευξη του παραπάνω στόχου. Με την συμπλήρωση της περιόδου παρακολούθησης των ασθενών με οξύ στεφανιαία σύνδρομο και παράλληλα ύπαρξης παραγόντων κινδύνου για υποτροπή ισχαιμικών επεισοδίων όπως σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό προηγηθέντος εμφράγματος μυοκαρδίου, χρόνια νεφρική νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών δε διαπιστώθηκε κλινικό όφελος και μάλιστα η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω σημαντικών αιμορραγικών επιπλοκών⁽²⁸⁾. Διαφορετικά αποτελέσματα προέκυψαν όμως από τη μελέτη ATLAS. Μετά από τυχαιοποίηση και χορήγηση δύο τακτικών με χαμηλότερες δόσεις ριβαροξαμπάνης των 5 και 2,5mg δύο φορές ημερησίως διαπιστώθηκε σημαντικό όφελος που αφορά τόσο στο πρωτεύον όσο και δευτερεύον σημείο αποτελεσματικότητας που αφορά το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, το θάνατο από κάθε αιτία, το έμφραγμα μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Συγκεκριμένα η χαμηλότερη δόση έδειξε και όφελος επιβίωσης με 34% μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και 32% του θανάτου από κάθε αιτία ($p=0,002$). Οι σημαντικές αιμορραγίες κατά TIMI ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένες 2,1% έναντι 0,6% του εικονικού φαρμάκου (HR 3,96 (2,46-6,38) $p<0,001$), αλλά χωρίς στατιστική διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες ($p=0,66$). Φαίνεται λοιπόν ότι προκύπτει μια ελκυστική θεραπευτική τακτική στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για επανεμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων με ταυτόχρονα χαμηλού κατά το δυνατό αιμορραγικού κινδύνου (ένδειξη IIb/B).⁽²⁹⁾

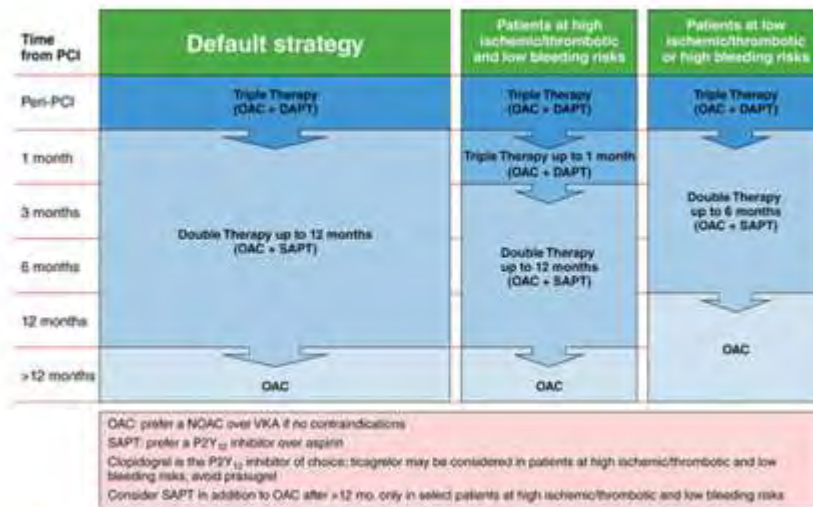
Οξέα στεφανιαία σύνδρομα – αντιπηκτική αγωγή

Στους ασθενείς που είναι αναγκαία η αντιπηκτική αγωγή, η προσθήκη αντιπηκτικού στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αυξάνει τα αιμορραγικά συμβάντα 2-3 φορές και καθιστά επιτακτική την ανάγκη αυστηρά προσωποποιημένης προσέγγισης που αφορά και την ταυτόχρονη εκτίμηση και του ισχαιμικού κινδύνου. Όσον αφορά την αντιμετώπιση στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, συνιστάται η διαδικασία της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής χωρίς τη διακοπή του αντιπηκτικού. Επιπλέον παρεντερική χορήγηση χορηγείται σε χαμηλή δόση (ενοξαπαρίνη 0,5mg/kg και UFH 60IU/kg) ανεξάρτητα του χρόνου λήψης των νεότερων αντιπηκτικών ή όταν ο χρόνος INR < 2,5 σε λήψη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.⁽⁷⁾ Οι ισχυροί παράγοντες αναστολής των υποδοχέων P_Y12, λόγω της ισχυρότερης αναστολής των αιμοπεταλίων συνδέονται με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο και δε συνιστάται η χρήση τους από τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.^(6,7)

Στις μεγάλες κλινικές μελέτες η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών είναι δεκαπλάσια από των ισχαιμικών που περιλαμβάνουν την επανεμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου και θρόμβωσης της πρόθεσης. Για όλα αυτά και λαμβάνοντας υπόψη των ευνοϊκό προφίλ των νεότερων αντιπηκτικών,^(1,2,4,5) τριπλή αγωγή πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο διάστημα εκτιμώντας τόσο τον ισχαιμικό όσο και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Η ασφάλεια της πρώιμης διακοπής φάνηκε ήδη από τη μελέτη ISAR-TRIPLE στην οποία εξετάστηκε η ασφάλεια διακοπής της κλοπιδογρέλης, ως συστατικού τριπλού θεραπευτικού σχήματος με αναστολείς βιταμίνης Κ και ασπιρίνης, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων. Η εμφάνιση θανάτου, εμφράγματος, θρόμβωσης της πρόθεσης και μείζονων αιμορραγιών ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες των έξι εβδομάδων και έξι μηνών.⁽³⁰⁾ Σε αντίστοιχη προοπτική ανάλυση από Koskinas et al, μετά από χρονικό διάστημα παρακολούθησης ενός έτους, η εκδήλωση παρόμοιου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και αιμορραγικών συμβαμάτων, ήταν παρόμοια στις

περιόδους χορήγησης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής για τα διαστήματα του ενός και άνω του ενός μηνός για διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών (μέσο διάστημα λήψης τριπλής αγωγής τρεις μήνες). Να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε καμία τυχαιοποίηση και επίσης στο μεγαλύτερο ποσοστό (72,6%) των ασθενών με HASBLEED \geq 3 η διάρκεια της τριπλής αγωγής δεν ξεπέρασε τον ένα μήνα.⁽³¹⁾ Στις παραπάνω μελέτες η εμφύτευση νέας γενιάς προθέσεων κυμάνθηκε από 60-80%.

Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν για τους ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, μετά από εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ισχαιμικών συμβαμάτων τη χορήγηση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με αντιπηκτικό, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για διάστημα έξι μηνών. Ακολουθεί διάστημα έξι μηνών με διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη και στη συνέχεια χορηγείται δια βίου αντιπηκτική αγωγή. Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη για 12 μήνες. Τριπλή αγωγή για ένα μήνα συνιστάται στην περίπτωση τοποθέτησης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Στους ασθενείς με τριπλή αγωγή και σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγιών και διπλή αγωγή προτείνεται επίσης η ταυτόχρονη λήψη γαστροπροστασίας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI). Λόγω της τεκμηριωμένης ασφάλειας συστήνονται τα νεότερα αντιπηκτικά στις εγκεκριμένες δόσεις για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων.



Dominick J. Angiolillo: Circulation: Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention, Volume: 138, Issue: 5, Pages: 527-536, DOI: (10.1181/CIRCULATIONAHA.118.034722)

© 2018 American Heart Association, Inc.

Η ταυτόχρονη χρήση ασπιρίνης σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται⁽³²⁾. Στους ασθενείς που παραμένουν ελεύθεροι συμβαμάτων η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να διακόπτεται μετά 12 μήνες (σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις των ειδικών θεωρείται λογική η διακοπή της και στους έξι μήνες) και να συνεχίζεται σε σοβαρές περιπτώσεις αγγειοπλαστικής υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.

ΥΨΗΛΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
(ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ από ANGIOLILLO DJ et al.Circulation. 2018;138:527–536.)
Ιστορικό STEMI
Θρόμβωση της πρόθεσης παρά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
Αγγειοπλαστική μοναδικού ανοικτού αγγείου
Αγγειοπλαστική διχασμού με χρήση δύο προθέσεων
Τοποθέτηση τριών τουλάχιστον προθέσεων
Αγγειοπλαστική σε τουλάχιστον τρεις βλάβες
Εκτεταμένη νόσος ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς
Χρόνια νεφρική νόσος
Συνολικό μήκος προθέσεων 60mm
Χρόνια ολική απόφραξη

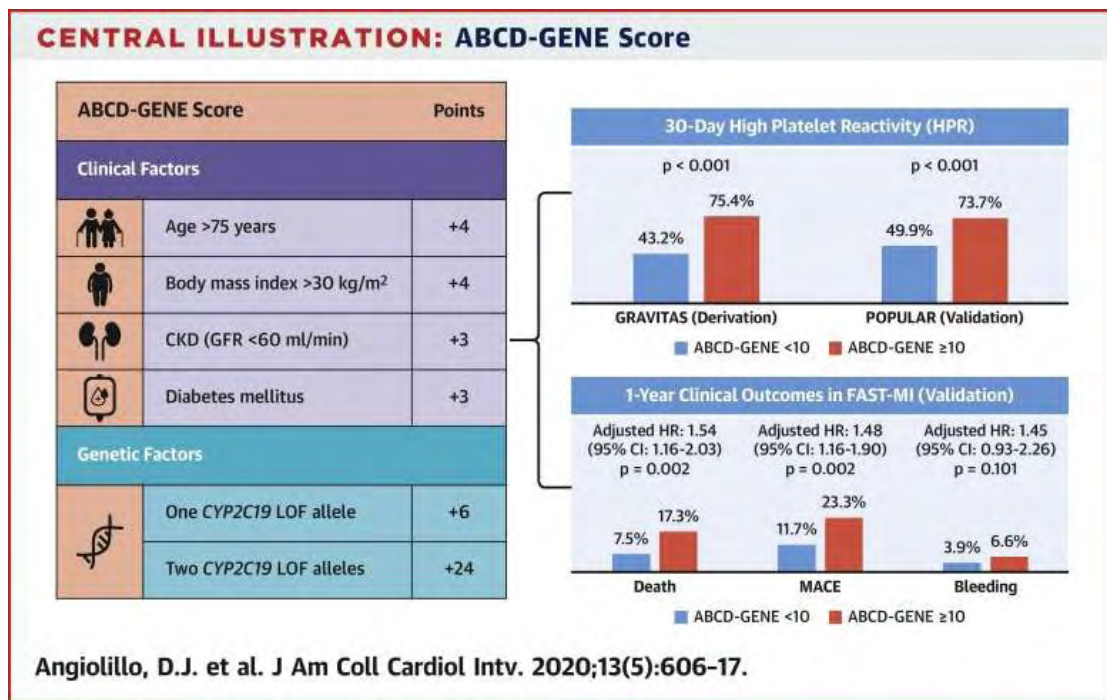
Εκτίμηση θρομβωτικού-αιμορραγικού κινδύνου

Διάφορα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου έχουν προταθεί με τα συχνότερα να αποτελούν τα CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED. Όπως διαπιστώνεται υπάρχει αλληλοεπικάλυψη πολλών παραγόντων ανάμεσα στα δύο μοντέλα οι οποίοι είναι και τροποποιήσιμοι. Ο ευρύτατης χρήσης δείκτης PRECISE-DAPT για εκτίμηση του εξωνοσοκομειακού αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή, δεν προσφέρει επιπλέον πληροφορίες σε συγχορήγηση αντιπηκτικών. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών προτείνεται η χρήση των δεικτών SYNTAX και GRACE για τον καθορισμού του κινδύνου εκδήλωσης συμβαμάτων ή αυξημένης θνησιμότητας, αντίστοιχα, στους ασθενείς με ενδοστεφανιαίες προθέσεις.⁽³³⁾ Έχει μεγάλη σημασία ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος να μην αποτελεί αιτία διακοπής του αντιπηκτικού αλλά αίτιο αυξημένης επαγρύπνησης. Ως αποτέλεσμα διαφόρων μελετών υπάρχει ομοφωνία σαν υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (HBR) να ορίζεται ως η πιθανότητα εκδήλωσης αιμορραγικού συμβάντος BARC 3-5 πάνω από 4% ή εγκεφαλικής αιμορραγίας πάνω από 1% για ένα χρόνο. Για το σκοπό αυτό έχουν προταθεί 20 κριτήρια μείζονα και ελάσσονα, με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο να υπάρχει αν εκπληρώνονται ένα μείζον και δύο τουλάχιστον ελάσσονα κριτήρια.^(7,34,35)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΥΨΗΛΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
(ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟ από Urban P. et al. European Heart Journal (2019) 40, 2632–2653)	
ΜΕΙΖΟΝΑ	ΕΛΑΣΣΟΝΑ
	Ηλικία > 75
Σοβαρή / τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια με eGFR < 30 ml/min	Νεφρική ανεπάρκεια με eGFR 30-59 ml/min
Αναιμία με Hb < 11 g/dl	Αναιμία με Hb 11-12,9 g/dl στους άνδρες και 11-11,9 g/dl στις γυναίκες
Αυτόματη αιμορραγία για την οποία απαιτήθηκε μετάγγιση τους τελευταίους 6 μήνες	Αυτόματη αιμορραγία για την οποία απαιτήθηκε μετάγγιση τους τελευταίους 12 μήνες
Χρόνια αιμορραγική διάθεση	Μακροχρόνια χρήση στεροειδών ή NSAIDs
Ενεργός κακοήθεια το τελευταίο 12 μήνο	
Κεντρικό νευρικό <ul style="list-style-type: none"> • Αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία • Αγγειοδυσπλασία • Τραυματική εγκεφαλική αιμορραγία το τελευταίο 12 μήνο • Μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας ισχαιμικό ΑΕΕ 	Ισχαιμικό ΑΕΕ
Χειρουργική επέμβαση υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	
Μείζον επέμβαση/τραύμα 30 ημέρες πριν την αγγειοπλαστική	

Τελευταία έχει αναπτυχθεί και αξιολογηθεί ένα καινούργιο μοντέλο εκτίμησης κινδύνου, που αποκαλύπτει τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη που είναι πολύ πιθανό να εκδηλώσουν υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων και να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών. Πρόκειται για το

ABCD-GENE που αξιολογεί τόσο κλινικές παραμέτρους (ηλικία >75, δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m², χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με GFR <60 ml/min, σακχαρώδη διαβήτη) όσο και την παρουσία μετάλλαξης του γονιδίου του κυτοχρώματος P450C9. Τιμές ≥ 10 με μεγάλη ειδικότητα 92,6% και θετική προγνωστική αξία 73,7% καθορίζουν την ομάδα των ασθενών υψηλού κινδύνου για θρομβωτικά συμβάντα υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη.⁽³⁶⁾



Συζήτηση

Στην καθημερινή κλινική πρακτική οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ταυτόχρονη εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου θεραπεύονται λιγότερο συχνά με επεμβάσεις επαναγγείωσης και πάνω από τους μισούς δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή στην έξοδο.^(37,38) Τα παραπάνω είναι εμφανή στη μελέτη EPICOR, μια πολυκεντρική μελέτη σε 555 νοσηλευτικά ιδρύματα 22 χωρών, κατά την οποία εξετάστηκε η σημασία της κοιλιακής μαρμαρυγής σε 10552 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο για διάστημα παρακολούθησης δύο ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε αγωγή με κουμαρινικά και μόνο το 1/3 αγωγή με τα νεότερα αντιπηκτικά. Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνδυασμένη με τα νεότερα αντιπηκτικά χορηγήθηκε στο 17 % των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή . Παρόλο το χαμηλό ποσοστό των παραπάνω ασθενών φαίνεται ότι έχουν ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας απέναντι στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.⁽³⁷⁾ Επίσης κατά την περίοδο παρακολούθησης εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών και αιμορραγικών συμβαμάτων. Ύστερα από πολυπαραγοντική ανάλυση η προϋπάρχουσα κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου.⁽³⁷⁾ Παρόμοια αποτελέσματα είχαν καταγραφεί και σε παλαιότερη πανευρωπαϊκή έρευνα μέσω ερωτηματολογίου, κατά την οποία μόνο το 41% των κέντρων χορήγησε συνδυασμό διπλής αντιαιμοπεταλιακής με αντιπηκτικά.⁽³⁸⁾

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και δημοσιεύματα συναίνεσης ειδικών πληροφορούν την ιατρική κοινότητα για το είδος και τη διάρκεια της αγωγής ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες που θα έδιναν την απαραίτητη ισχύ με αποτέλεσμα μόνο 8,5% των Αμερικανικών και 14,2% των Ευρωπαϊκών να έχουν ένδειξη ΙΑ.⁽³⁹⁾

Οι υπάρχουσες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι ασφαλέστερη από την τριπλή με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ. Κατά την τρέχουσα πρακτική η τριπλή αγωγή που συμπεριλαμβάνει τα νεότερα αντιπηκτικά και διπλή αντιαιμοπεταλιακή πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχεία και ή δυνατό να αποφεύγεται ισορροπώντας τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Το αντιαιμοπεταλιακό που διακόπτεται είναι η ασπιρίνη, μια και υπάρχει συνεργική δράση στη μείωση του σχηματισμού θρόμβου της κλοπιδογρέλης και των νεότερων αντιπηκτικών.⁽⁴⁰⁾

Όσον αφορά στη χρήση της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένα αιμορραγικά συμβάντα χορηγούμενα με τα νεότερα αντιπηκτικά. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες, διαπιστώνεται ανομοιογένεια και χαμηλή ισχύς στις υπάρχουσες μελέτες και επιπλέον η επιλογή του αναστολέα P2Y12 ήταν στην ευχέρεια του ερευνητή^(41,36)

Η μελέτη Andreou et al αξιολογεί τα δεδομένα των μελετών PIONEER, REDUAL και GEMINI λαμβάνοντας υπόψη το μικρό πληθυσμό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε τικαγρελόρη και πραγματοποιώντας σειριακή ανάλυση με σκοπό εξάλειψη των στατιστικών λαθών και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που αφορούν το διαφορετικό αποτέλεσμα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης στην συγχορήγησή τους με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά αιμορραγιών με τικαγρελόρη τόσο στη διπλή όσο και στην τριπλή αγωγή στην οποία μάλιστα αυξήθηκαν και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από ανάλυση υποομάδων της μελέτης REDUAL, με τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών στην ομάδα της τικαγρελόρης να είναι 26,3% απέναντι σε 20,1% της κλοπιδογρέλης. Επιπλέον τα ποσοστά εκδήλωσης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κυμαίνονται 18,7% και 12,9%.⁽⁴²⁾ Πρέπει να τονιστεί ότι δε διαπιστώνεται η αναγκαία στατιστική ισχύς και πιθανότητα τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να τεκμηριωθεί ο αυξημένος κίνδυνος στην τικαγρελόλη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη.^(41,42)

Σε παρόμοια αποτελέσματα αυξημένης συχνότητας αιμορραγιών και χωρίς διαφορές στην εκδήλωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κατέληξε και η πρώτη μετανάλυση που εξέτασε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των τριών κυριότερων αναστολέων P2Y12 με τη συγχορήγησή τους με αντιπηκτικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (Lupercio,Heart 2020). Από ανάλυση ευαισθησίας μεταξύ των υποομάδων δεν βρέθηκαν διαφορές στα αιμορραγικά και ισχαιμικά συμβάματα μεταξύ τικαγρελόρης και πρασουγρέλης. Τα αποτελέσματα διαφοροποιούνται από των παλαιότερων μελετών PLATO και TRITON-TIMI που διαπιστώνουν επίσης αύξηση των αιμορραγιών από κάθε αιτία και των μείζονων αιμορραγιών στην ομάδα της τικαγρελόρης και της πρασουγρέλης αντίστοιχα, αλλά μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στις παραπάνω μελέτες όμως αποκλείστηκαν ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά (43).

Παθοφυσιολογικά η αναστολή του κυτοχρώματος CYP3A4 και P-gp από την τικαγρελόρη, τα οποία αποτελούν και υπόστρωμα για τα νεότερα αντιπηκτικά και η επακόλουθη μεταβολή της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα ευθύνεται για την αύξηση των αιμορραγιών που προκύπτει από την ταυτόχρονη λήψη τους. Η έμμεση δράση των αντιπηκτικών στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής είτε της δραστηριότητας του παράγοντα X είτε της θρομβίνης να ισορροπεί την χαμηλότερη δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης και να ευθύνεται το παρόμοιο αποτέλεσμα των αναστολέων P2Y12 στη μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Βέβαια ισχύουν οι περιορισμοί της ανομοιογένειας των πληθυσμών των μελετών, των διαφορετικών ορισμών των πρωτευόντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, ο σχεδιασμός των μελετών στην στατιστική εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου και η αποδυνάμωσή τους στα αποτελέσματα τυχόν θρομβωτικών επιπλοκών και η μη τυχαιοποίηση στη χορήγηση των αντιαιμοπεταλικών που στερούν από την ανασκόπηση την ισχύ για ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.⁽⁴³⁾

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν εκδοθεί υπό το πρίσμα της αναμονής ολοκλήρωσης σημαντικών μελετών όπως η AUGUSTUS και TWILIGHT. Μια και από τις επιστημονικές συστάσεις είναι αναγκαία εκτός

από την διαστρωμάτωση των ασθενών η διατήρηση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής για το ελάχιστο δυνατό διάστημα, τα δεδομένα των παραπάνω μελετών που αφορούν την απόσυρση της ασπιρίνης, το ευνοϊκό προφίλ της απιξαμπάνης και τη μονοθεραπεία με P2Y12 (τικαγρελόρη) συμβάλλουν αποφασιστικά στην παραπάνω θεραπευτική στρατηγική. Σε αναμονή των νεότερων εξελίξεων τριπλή αγωγή συνιστάται για διάστημα ενός μηνός (IIa/B) η οποία μπορεί να παραταθεί στους έξι μήνες σε ασθενείς με οξύ στεφανιαία σύνδρομο και κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Στη συνέχεια χορηγείται διπλή αντιθρομβωτική αγωγή διατηρώντας το αντιπηκτικό (IIa/A) μέχρι τους 12 μήνες που ακολουθεί δια βίου λήψη αντιπηκτικού. Οι νεότεροι παράγοντες αναστολής P2Y12 δε συνιστώνται στην τριπλή αγωγή (III/C) και είναι επίσης αναγκαία η συγχορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων.

Είναι εμφανές ότι η ισορροπία ανάμεσα στη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου και την αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, ιδιαίτερα με την τριπλή αγωγή πρέπει να στηρίζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή για την επιλογή και τη διάρκεια της θεραπείας.^(37,38) Αποτελεί λοιπόν ανάγκη προσωποποιημένης εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών στην παραπάνω υψηλού κινδύνου ομάδα ασθενών.



Η οξεία θρόμβωση με την οπτική της κόρης μου Μαρίας

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. 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(25):2423–34.
2. 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(16):1513–24.
3. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380(16):1509-1524.
4. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, 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 (8):747-755.
5. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, 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(10206):1335-1343.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, 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 artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39: 213–60.
7. Gregory Y H Lip, Jean-Phillippe Collet, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial

fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) EP Europace, Volume 21, Issue 2, February 2019, Pages 192–193

8. Lars Wallentin, M.D. et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, for the PLATO Investigators. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
9. Marc P. Bonaca, M.D et al, Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800
10. Vranckx P, Valgimigli M, Juni 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 (GLOBAL LEADERS). *Lancet* 2018;392:940-9.
11. R.Mehran et al, Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI (Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention- TWILIGHTtrial). *N Engl J Med* 2019;381:2032-42
12. Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald et al, Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (for the TRITON–TIMI 38 Investigators). *N Engl J Med* 2007;357:2001-15
13. Laura Mauri, M.D., Dean J. Kereiakes, M.D et al, Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents (for the DAPT Study Investigators) *N Engl J Med* 2014;371:2155-66

-
14. Schupke S, Neumann FJ et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524–1534.
 15. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. 1-Year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:371-81.
 16. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. (for the WOEST trial investigators). 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(9872):1107–15.
 17. E Magnus Ohman et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 1799–808
 18. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Hamilos M, Sitafidis G, Kanakakis I, Pentara I, Vavouranakis M, Davlouros P, Hahalis G, Goudevenos J. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the GREEK AntiPlatelet (GRAPE) Registry *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1146–54
 19. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1726-1735a
 20. Giuseppe Gargiulo et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *European Heart Journal* (2019) 0, 1–11, 3 October 2019

-
21. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, 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 (8):747-755.
 22. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020;
 23. Safi U.Khan et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M19-3763, 17 March 2020
 24. Toshiki Kuno et al. Meta-analysis of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2020;125:521–527
 25. K. Dahal, K. Modi et al. Ischemic and bleeding outcomes of triple therapy in patients on chronic anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *JRSM Cardiovascular Disease*, 2019, Volume 8: 1–8
 26. Erlinge D, Omerovic E, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 377:1132–1142.
 27. F.S. Neumann et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2019) 40, 87–165
 28. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365: 699-708.
 29. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2–TIMI 51

-
- Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19
30. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619–29.
31. Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, Pilgrim T, Stortecky S, Hunziker L et al. Duration of triple antithrombotic therapy and outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9: 1473–83.
32. Angiolillo D.G, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A North American Perspective–2018 Update. *Circulation*. 2018;138:527–536.
33. Fauchier L, Lecoq C, Ancedy Y, Stamboul K, Saint Etienne C, Ivanes F et al. Evaluation of 5 prognostic scores for prediction of stroke, thromboembolic and coronary events, all-cause mortality, and major adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation and coronary stenting. *Am J Cardiol* 2016;118: 700–7
34. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213–260
35. Philip Urban, Roxana Mehran et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document

-
- from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk .
European Heart Journal (2019) 40, 2632–2653 (CURRENT OPINION)
36. Angiolillo GD et al. Derivation, validation and prognostic utility of a prediction rule of nonresponse to clopidogrel. The ABCD-GENE score. JACC:Cardiovascular Interventions, Vol 13, No5, March 19, 2020, 605-17
 37. U.Zeymer et al. Impact of known or new-onset atrial fibrillation on 2-year cardiovascular event rate in patients with acute coronary syndromes: results from the prospective EPICOR Registry. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2019, Vol. 8(2) 121–129
 38. T.S. Potpara et al. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace (2014) 16, 293–298
 39. Fanaroff AC et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. JAMA. 2019;321(11):1069-1080
 40. Capodanno D et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI JACC State-of-the-Art Review. JACC VOL. 74, NO. 1, JULY 9, 2019:83 – 99
 41. Ioannis Andreou, Alexandros Briasoulis, Christos Pappas, Ignatios Ikonomidis, Dimitrios Alexopoulos. Ticagrelor Versus Clopidogrel as Part of Dual or Triple Antithrombotic Therapy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovascular Drugs and Therapy <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6795-9>
 42. Olingren J et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. European Heart Journal (2019) 40, 1553–1562
 43. Lupercio F et al. P2Y12 inhibitors with oral anticoagulation for percutaneous coronary intervention with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart 2020;0:1–9.