



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*“Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από καρδιολογικές
παρεμβάσεις και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στην
σταθερή στεφανιαία νόσο”*

υπό

Νικόλαο Δ. Πλατογιάννη

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, *Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Γ. Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Antithrombotic treatment after cardiological or cardiothoracic interventions in stable coronary artery disease”

Ευχαριστίες

Την σύζυγο μου Βασιλική, την μικρή μου κόρη Νικολέττα και τους γονείς μου που χωρίς την στήριξη και την υπομονή τους τίποτα δεν θα ήταν εφικτό

Πλατογιάννης Δ. Νικόλαος

Περίληψη

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο αποτελούν ένα μεγάλο μέρος της καθημερινής καρδιολογικής πρακτικής. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών αντιμετωπίζεται με αντιστηθαγική, αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο ένα κομμάτι αυτών των ασθενών χρήζουν είτε επεμβατικής αντιμετώπισης είτε επαναγγείωσης με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται προσπάθεια να καταγραφούν όλα τα νεότερα δεδομένα γύρω από την αντιθρομβωτική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο που χρήζουν επαναγγείωσης.

Λέξεις- Κλειδιά: Σταθερή στεφανιαία νόσος, αντιπηκτική αγωγή, επεμβατική αντιμετώπιση, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντιθρομβωτική αγωγή, επαναγγείωση

Abstract

Patients with stable coronary artery disease are a major part of daily cardiological practice. The majority of these patients are treated with antianginal, antiplatelet and anticoagulant treatment. However, a proportion of these patients require either invasive treatment or cardiothoracic treatment with CABG. This systematic review of the literature attempts to record all the latest data on the antithrombotic therapeutic approach for patients with stable coronary artery disease who require revascularization.

Keywords: Stable coronary artery disease, anticoagulation, invasive treatment, CABG, antithrombotic treatment, antianginal, revascularization

Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή/ Introduction	9
1.1 Ορισμός.....	9
1.2 Αιτιολογία	10
1.3 Πρόγνωση	10
1.4 Σταθερή στεφανιαία νόσος και επαναγγειωση	11
1.4.1 Ενδείξεις επαναγγείωσης στην σταθερή στεφανιαία νόσο	11
1.5 Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από επαναγγείωση στην σταθερή στεφανιαία νόσο	15
1.5.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	15
1.5.1.1 Ασπιρίνη.....	15
1.5.1.2 Αναστολείς του υποδοχέα P2Y12.....	16
1.5.1.3 Ενδείξεις και διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.....	19
1.5.2 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό	20
1.5.2.1 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (KM).....	20
1.5.2.2 Αντιπηκτική αγωγή με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες ή κλασσική ηπαρίνη στην σταθερή στεφανιαία νόσο που αντιμετωπίζεται επεμβατικά.....	22
1.5.2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).....	23

Μεθοδολογία/Methods	27
Αποτελέσματα/Results	28
Συζήτηση/Discussion	33
Βιβλιογραφία	35

Εισαγωγή/Introduction

1.1 Ορισμός

Ο πρώτος ο οποίος ασχολήθηκε με την σταθερή στεφανιαία νόσο και έθεσε τον ορισμό της σταθερής στηθάγχης ήταν ο William Heberden το 1768 περιγράφοντας την ως προκάρδιο συσφικτικό άλγος που μπορεί να αντανακλά είτε στην αριστερή ωμική ζώνη είτε και στις δύο ωμικές ζώνες ή ακόμη και να επεκτείνεται στο επιγάστριο ή την κάτω γνάθο. Συνήθως επάγεται με την σωματική κόπωση, το συναισθηματικό στρες ή την λήψη βαρέως γεύματος [1]. Ο πόνος συνήθως αποδράμει πλήρως με την διακοπή της σωματικής άσκησης ή με την λήψη υπογλώσσιου δισκίου νιτρογλυκερίνης. Η χρονική περίοδος μετά την οποία τα στηθαγγικά ενοχλήματα λαμβάνουν τον ορισμό της σταθερής στηθάγχης έχει τεθεί αυθαίρετα και είναι 3-6 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων αρκεί αυτά να είναι σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα σταθερά σε ένταση και σε διάρκεια. Στην σημερινή εποχή υπάρχουν πολλά συστήματα κατηγοριοποίησης της έντασης των συμπτωμάτων της σταθερής στεφανιαίας νόσου. Αυτό ωστόσο που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η κατηγοριοποίηση που θεσπίστηκε από την Καναδική Καρδιολογική Εταιρία [(CCS –

Σταδιοποίηση της βαρύτητας της στηθάγχης βάσει της Καναδικής Καρδιολογικής Εταιρίας	
CCS I	Εμφάνιση στηθάγχης μόνο μετά από έντονη σωματική άσκηση
CCS II	Εμφάνιση στηθάγχης μετά από μετρίου βαρύτητας σωματική κόπωση
CCS III	Εμφάνιση στηθάγχης μετά από μικρού βαθμού κόπωση
CCS IV	Εμφάνιση στηθάγχης στην ηρεμία

CCS Classification) [2] Πίνακας 1].

Πίνακας 1. Η κατηγοριοποίηση της έντασης της στηθάγχης όπως ορίζεται από την Καναδική Καρδιολογική Εταιρία.

Μετρίου βαρύτητας σωματική κόπωση: Ελαφρύς περιορισμός των συνηθισμένων δραστηριοτήτων όταν γίνονται ταχέως, μετά τα γεύματα, στο κρύο, κάτω από συναισθηματικό στρες ή κατά τις πρώτες πρωινές ώρες, αλλά περπατώντας με ευκολία σε κεκλιμένο επίπεδο, ανεβαίνοντας πάνω από έναν όροφο με κανονικό ρυθμό

Μικρού βαθμού σωματική κόπωση: Δυσκολία στην βάρδιση 1-2 οικοδομικών τετραγώνων, ανάβαση ενός ορόφου από τις σκάλες

1.2 Αιτιολογία

Η σαφής αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει ανευρεθεί ωστόσο θεωρείται ότι οφείλεται σε αναντιστοιχία μεταξύ της μυοκαρδιακής ενεργειακής παροχής και των αυξημένων απαιτήσεων. [3]

1.3 Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο συνήθως ποικίλει. Ωστόσο η ετήσια θνητότητα είναι περίπου 3.2 %. Με την μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών να επηρεάζεται σημαντικά από την σοβαρότητα και την πολυπλοκότητα της στεφανιαίας νόσου, από την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας), τον βαθμό ανοχής τους στην κόπωση και την ύπαρξη συνοσηροτήτων. [4]

1.4 Σταθερή στεφανιαία νόσος και επαναγγείωση

Η στεφανιαία νόσος είναι η νούμερο ένα αιτία θανάτου παγκοσμίως. Ένας στους επτά θανάτους παγκοσμίως οφείλεται στην στεφανιαία νόσο με την πλειονότητα των κρουσμάτων να εδράζονται κυρίως σε χώρες με πολύ χαμηλό μορφωτικό και βιοτικό επίπεδο.[5] Το κλειδί στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου θα είναι πάντα η πρωτογενής πρόληψη. Ωστόσο οι νέες τεχνολογικές καινοτομίες στην επαναγγείωση, στην φαρμακοθεραπεία αλλά και στην ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου (όπως παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, περιφερική αγγειοπάθεια, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) στην δευτερογενή πρόληψη έχουν βελτιώσει κατά πολύ την αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης.[6]

Στηριζόμενοι σε μεγάλες βάσεις δεδομένων (όπως η Αμερικανική Καρδιαγγειακή καταγραφή της ACC) μπορούμε να πούμε ότι το 23% των επεμβάσεων διαδερμικής επαναγγείωσης (PCI) που πραγματοποιούνται στην Αμερική είναι στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου.[7] Αντιστοίχως από δεδομένα που πηγάζουν από την Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργικής Θώρακος (STS) από το 2002 έως το 2007 οι επεμβάσεις επαναγγείωσης με CABG πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο σε ποσοστό 42%.[8]

1.4.1 Ενδείξεις επαναγγείωσης στην σταθερή στεφανιαία νόσο

Η ανάγκη επαναγγείωσης είτε με διαδερμική μέθοδο (αγγειοπλαστική) είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) καθορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως την σοβαρότητα και πολυπλοκότητα της στεφανιαίας νόσου (πολυαγγειακή νόσος με ή χωρίς νόσο στελέχους, ενδιάμεσο και υψηλό SYNTAX score)[9-11], την επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (LVEF < 35%) σε συνδυασμό

με πολυαγγειακή νόσο ή νόσο στελέχους ή εγγύς προσθίου κατιόντα [12-13], καθώς και την συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη [14-16].

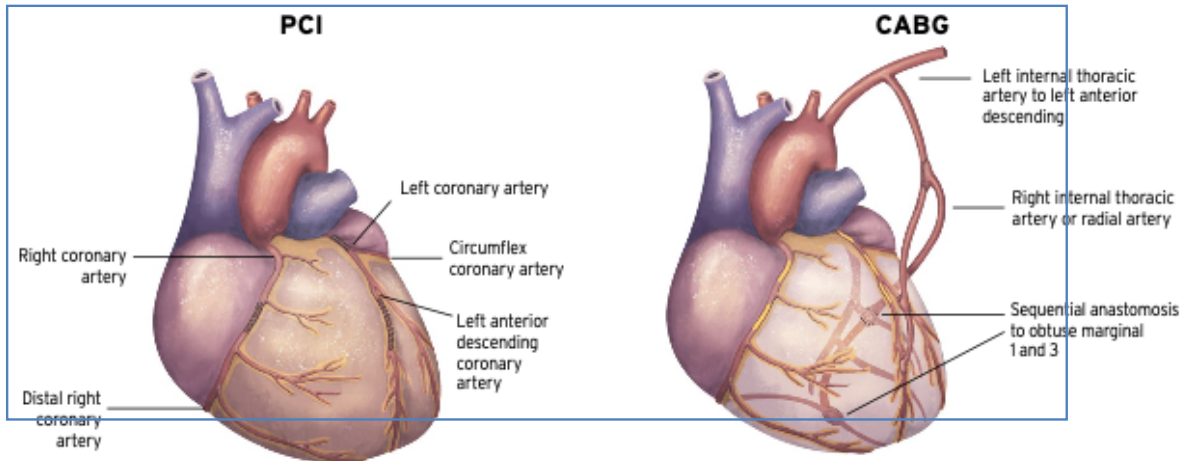
Οι κύριες ενδείξεις επαναγγείωσης παραθέτονται αναλυτικότερα στον πίνακα 2.

	Ανατομική υποομάδα ΣΝ	Κατηγορία	Επίπεδο πιστοποίησης
ΓΙΑ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	Νόσος στελέχους >50%	I	A
	Εγγύς LAD >50%	I	A
	2VD ή 3VD με ↓EF	I	B
	Επιβεβαιωμένη μεγάλη περιοχή ισχαιμίας (>10% της αριστερής κοιλίας)	I	B
	Μοναδικό βατό αγγείο με στένωση >50%	I	C
	1VD χωρίς εγγύς LAD και χωρίς ισχαιμία >10%	III	A
ΓΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	Οποιαδήποτε στένωση >50% με στηθάγχη ή ισοδύναμο αυτής που δεν ανταποκρίνεται στην βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή	I	A
	Δύσπνοια/ΣΚΑ και ισχαιμία/βιωσιμότητα >10% της αριστερής κοιλίας από αρτηρία με στένωση >50%	IIα	B
	Χωρίς περιοριστικά συμπτώματα με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή	III	C

Wijns W et al. ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. 2010

Πίνακας 2. Ενδείξεις επαναγγείωσης σε σταθερή στεφανιαία νόσο. LAD: Πρόσθιος κατιόντας κλάδος. 1VD - 2VD - 3VD: Νόσος 1 - 2 - 3 αγγείων αντίστοιχα. ΣΚΑ: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Ενώ οι ενδείξεις επιλογής της βέλτιστης τεχνικής επαναγγείωσης περιγράφονται στον πίνακα 3.



Υπέρ PCI

Κλινικά Χαρακτηριστικά

- Ύπαρξη σοβαρών συννοσηροτήτων
- Μεγάλη ηλικία /ευθραυστότητα του ασθενή / μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης
- Περιορισμένη κινητικότητα και δυσκολία αποκατάστασης

Ανατομικά Χαρακτηριστικά

- Πολυαγγειακή νόσος με χαμηλό Syntax Score : 0-22
- Περιορισμένοι στόχοι επαναγγείωσης με μοσχεύματα ή κακή ποιότητα μοσχευμάτων για CABG
- Ανατομικές ανωμαλίες θωρακικού κλωβού ή σκολίωση
- Θωρακικός κλωβός που έχει λάβει ακτινοβολία
- Πορσελανοειδής αορτή

Υπέρ CABG

Κλινικά Χαρακτηριστικά

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (EF < 35%)
- Αντένδειξη λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής
- Σοβαρού βαθμού επαναστένωση εντός παλαιού stent

Ανατομικά Χαρακτηριστικά

- Πολυαγγειακή νόσος με Syntax Score > 23
- Ύπαρξη βλαβών που δύσκολα θα επαναγγειωθούν πλήρως με αγγειοπλαστική
- Σοβαρή επασβέστωση των στεφανιαίων που περιορίζει την καλή έκπτυξη των stent

Ανάγκη και άλλης χειρουργικής παρέμβασης

- Ταυτόχρονη ανάγκη για αντικατάσταση της ανιούσης αορτής
- Ανάγκη για χειρουργική αντικατάσταση ή επιδιόρθωση και κάποιας ή κάποιων καρδιακών βαλβίδων

Πίνακας 3. Επιλογή της βέλτιστης τεχνικής επαναγγείωσης. PCI :Διαδερμική επαναγγείωση με τοποθέτηση stent. CABG: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Syntax Score: Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery. (Ανατομικό σκορ αξιολόγησης της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου) [17].

Αυτό που θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί είναι ότι συγκεκριμένα στην σταθερή στεφανιαία νόσο η επαναγγείωση, με όποιον από τους δύο τρόπους επιλεχθεί, σε συνδυασμό με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή έχει όφελος κυρίως στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών που παραμένουν συμπτωματικοί. Μόνο συγκεκριμένες υποοομάδες ασθενών (πολυπλοκότητα, ανατομική θέση των βλαβών, πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου) μπορεί να έχουν όφελος στην επιβίωση κυρίως μέσω της αποφυγής νέων οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. [18]

1.5 Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από επαναγγείωση στην σταθερή στεφανιαία

νόσο

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που χρήζουν επαναγγείωσης είτε με επεμβατικές μεθόδους (αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent - PCI) είτε με καρδιοχειρουργικές μεθόδους (CABG) λαμβάνουν οπωσδήποτε και ακολούθως της επέμβασης αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (είτε μονή είτε διπλή αναλόγως της παρέμβασης). Αναλόγως των συννοσηροτήτων (όπως π.χ η κολπική μαρμαρυγή ή η παράλληλη ύπαρξη μεταλλικής βαλβίδας) μπορεί να χρήζουν επιπροσθέτως και αντιπηκτικής από του στόματος αγωγής όπως είναι τα DOACS (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) είτε τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (Warfarin, Acenocoumarol).[19-20]

1.5.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αποτελούν τους δύο βασικούς μηχανισμούς συμπτωματικής θρόμβωσης στα στεφανιαία αγγεία. Στηριζόμενοι σε αυτή την γνώση η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελεί τον βασικό πυλώνα αντιμετώπισης των ασθενών που επιδέχονται επαναγγείωση. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ορίζεται ως ασπιρίνη μαζί με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂.

1.5.1.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη δρα μέσω μη αντιστρεπτής αναστολής της κυκλοοξυγενάσης - 1 και μέσω αυτής αναστέλλεται η παραγωγή της θρομβοξάνης. Η χρόνια καθημερινή δόση χορήγησης είναι 75-100 mg με τις γαστρεντερολογικές διαταραχές να αυξάνονται σημαντικά σε υψηλότερες δοσολογικές συγκεντρώσεις. [21-23]

1.5.1.2 Αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂

Η αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και στην δημιουργία αρτηριακού θρόμβου. Η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη αποτελούν προφάρμακα που όταν ενεργοποιηθούν προκαλούν μέσω μεταβολιτών μη αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂. Η τικαγκρελόρη είναι νεότερος αναστολέας αυτού του υποδοχέα που προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή του, ενώ αποτελεί ενεργό φάρμακο που δρα απευθείας στον υποδοχέα P2Y₁₂ χωρίς να χρειάζεται προηγούμενη ενεργοποίηση του. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, τρόπος δράσης, διάρκεια δράσης, οδός χορήγησης και δοσολογικά σχήματα όλων των χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην σταθερή στεφανιαία νόσο. perOs: Από του στόματος, iv: ενδοφλέβια χορήγηση

Φάρμακο	Προφάρμακο	Θέση δράσης	Έναρξη Δράσης	Διάρκεια Δράσης	Δοσολογία	Οδός χορήγησης
Κλοπιδογρέλη	Ναι	P2Y12	Σε 2 h	Σταδιακή μείωση από την 5η ημέρα έως και εξαφάνιση την 10η ημέρα	Δόση φόρτισης: 300-600 mg Δόση Συντήρησης: 75 mg/ ημέρα	perOS
Πρασουγρέλη	Ναι	P2Y12	Σε 30 min	Σταδιακή μείωση από την 5η ημέρα έως και εξαφάνιση την 10η ημέρα	Δόση φόρτισης 60 mg Δόση συντήρησης: 10 mg/ημέρα	perOS
Τικαγρελόρη	Όχι	P2Y12	Σε 30 min	Σταδιακή μείωση από την 2η ημέρα έως και εξαφάνιση την 5η ημέρα	Δόση φόρτισης 180 mg Δόση συντήρησης: 90 mg x 2/ημέρα	perOS
Ασπιρίνη	Όχι	COX 1	Μασώμενη: άμεσα Κανονική λήψη: 15-30 λεπτά	7 ημέρες	Δόση φόρτισης: 250 - 500 mg Δόση συντήρησης: 80-100 mg/ημέρα	perOS
Καγκρελόρη	Όχι	P2Y12	1 min	Αποκατάσταση της δράσης των αιμοπεταλίων 1 h μετά την διακοπή	30 mcg/kg bolus σε 1 λεπτό και ακολούθως 4 mcg/kg/min για τουλάχιστον 2 ώρες ή κατά την αγγειοπλαστική (όποιο είναι αργότερο) Ακολουθως φόρτιση με κάποιο perOs	iv

Η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει έναν μικρό περιορισμό αναφορικά με τις αντιαιμοπεταλιακές της δράσεις κυρίως λόγω της ανάγκης μετατροπής της από προφάρμακο σε ενεργό μεταβολίτη καθώς και στο γεγονός ότι αρκετές φορές υπάρχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο που εκφράζει το κυτόχρωμα CYP2C19 το οποίο είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης. Αυτά τα δεδομένα πολλές φορές οδηγούν στην μείωση ή και στην εξαφάνιση της δραστηριότητας της σε κάποιους ασθενείς [24]. Ακόμη φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται στο ίδιο κυτόχρωμα, όπως η ομεπραζόλη, περιορίζουν την δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης [25].

Η πρασουγρέλη από την άλλη αν και μεταβολίζεται στο ίδιο κυτόχρωμα με την κλοπιδογρέλη δεν παρουσιάζει τους ίδιους περιορισμούς με αυτήν, τόσο στην ενεργοποίηση της όσο και στην δραστηριότητα της, σε περίπτωση συγχορήγησης με φάρμακα που μεταβολίζονται και αυτά στο ίδιο κυτόχρωμα. Το βασικό της μειονέκτημα είναι ο υψηλότερος αιμορραγικός κίνδυνος που έχει όταν συγχορηγείται με την ασπιρίνη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη [26].

Η τικαγρελόρη έχει την σημαντικότερη και πιο σταθερή αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ στην θεραπεία συντήρησης των ασθενών που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ παράλληλα έχει την πιο ταχεία έναρξη αλλά και αποδρομή της δράσης της συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη [27-29]. Μεταβολίζεται στο κυτόχρωμα CYP3A. Η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη μετά την πάροδο του χρονικού διαστήματος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια όταν συγκρίνεται με την μονοθεραπεία με

ασπιρίνη μετά από αγγειοπλαστική [30]. Η μακροχρόνια χορήγηση τικαγρελόρης σε συνδυασμό με την ασπιρίνη για χρονικό διάστημα έως και 36 μήνες μετά την πραγματοποιηθείσα αγγειοπλαστική, σε δοσολογία 90 ή 60 mg δις ημερησίως, παρουσιάζει σημαντικό όφελος στην μείωση εμφάνισης νέου εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου [31]. Στις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της ανήκει η δύσπνοια που στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι καλώς ανεκτή και αποδράμει σταδιακά. Ωστόσο εάν η δύσπνοια γίνεται μη ανεκτή τότε θα πρέπει να γίνει αλλαγή της τικαγρελόρης με άλλο αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ [32-33].

Η καγκρελόρη αποτελεί ενδοφλέβιο αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂. Τα κύρια πλεονεκτήματα της είναι η ταχεία έναρξη δράσης αλλά και η ταχεία επάνοδος της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά την διακοπή της.

Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι η χορήγηση τικαγρελόρης και πρασουγρέλης στους ασθενείς με σταθερό στεφανιαίο σύνδρομο που υπόκεινται σε αγγειοπλαστική δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που εμπεριέχει αυτούς τους δύο νεότερους αναστολείς έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο [34-35].

1.5.1.3 Ενδείξεις και διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Μετά την πραγματοποίηση αγγειοπλαστικής για σταθερή στεφανιαία νόσο η βέλτιστη διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ορίζεται στους 6 μήνες. Η πρωϊμότερη διακοπή της διπλής αγωγής σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης του stent και δεν συστήνεται. Εάν ωστόσο το ρίσκο της αιμορραγίας είναι πολύ μεγαλύτερο

από τον κίνδυνο της θρόμβωσης του stent η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα μπορούσε να περιοριστεί σε 1-3 μήνες [36].

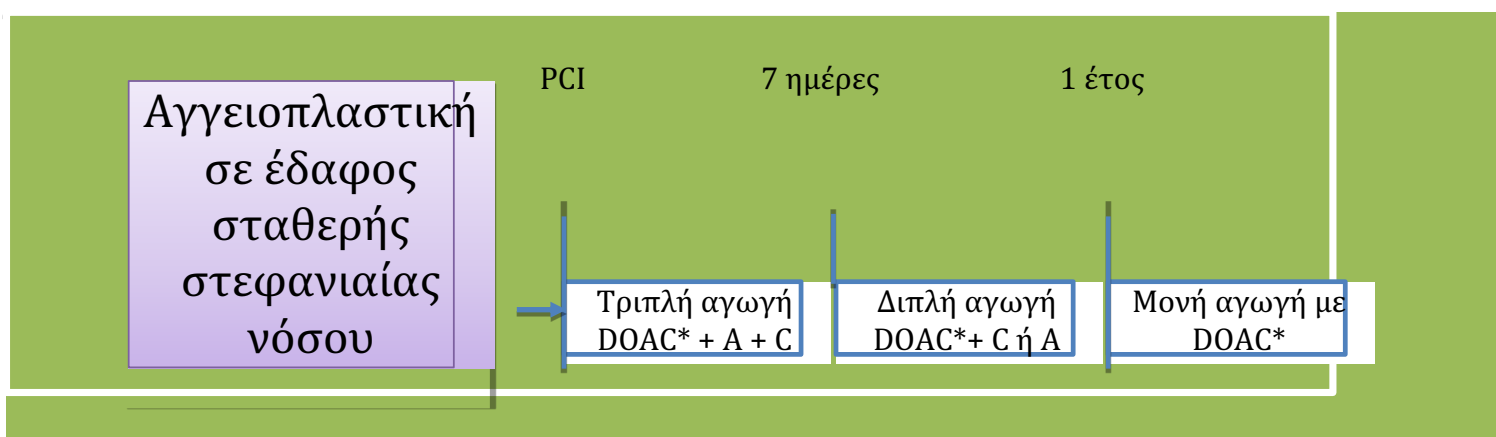
1.5.2 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό

Τα αντιπηκτικά φάρμακα δρουν αναστέλλοντας είτε την δράση είτε την δημιουργία της θρομβίνης παίζοντας έτσι διττό ρόλο τόσο στην αντιπηξία όσο και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επίσης έχει δειχθεί ότι τα αντιπηκτικά φάρμακα μειώνουν και τα επεισόδια αρτηριακών θρομβώσεων. Ωστόσο η ανωτερότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην ομάδα αυτών των ασθενών τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια συγκρινόμενη με τον συνδυασμό της ασπιρίνης με αντιπηκτική θεραπεία οδήγησε στην αποφυγή της χρήσης αυτών των συνδυασμών και την επικράτηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων [36]. Σε ορισμένους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και περιφερική αγγειοπάθεια που είναι υψηλού θρομβωτικού κινδύνου μπορεί να χορηγηθεί χαμηλή δόση Rivaroxaban 2.5 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη [37].

1.5.2.1 Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (KM)

Αντιπηκτική αγωγή σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε ασθενείς με πρόσφατη αγγειοπλαστική στεφανιαίων και KM, συστήνεται να χορηγείται για ορισμένο χρονικό διάστημα (Πίνακας 5) αναλόγως του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς λόγω της μείωσης των ισχαιμικών ΑΕΕ και

άλλων δευτερευόντων ισχαιμικών επεισοδίων. Εάν τώρα, ο ασθενής χρήζει να λάβει επιπρόσθετη αντιπηκτική αγωγή λόγω της ΚΜ, τότε συστήνεται απουσία αντενδείξεων (σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, μεταλλικής βαλβίδας), η λήψη των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) και όχι αντικουμαρινικών αντιπηκτικών [38]. Ωστόσο σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, όπως αυτοί με ΚΜ, σταθερή στεφανιαία νόσο και μεταλλική βαλβίδα, συστήνεται η χορήγηση Ασενοκουμαρόλης ή Βαρφαρίνης και όχι DOAC. Και σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται η ίδια χρονική διάρκεια χορήγησης τριπλής αγωγής όπως περιγράφεται στον Πίνακα 5. Ο τρόπος δράσης, η απορρόφηση και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών παραθέτονται στον πίνακα 6.



Πίνακας 5. Διάρκεια τριπλής αντιπηκτικής αγωγής (όπου το σκέλος της αντιπηκτικής αγωγής αποτελείται από νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό είτε VKA) σε έδαφος σταθερής στεφανιαίας νόσου σε συνδυασμό με κολπική μαρμαρυγή. DOAC: Direct oral anticoagulants (apixaban, rivaroxaban, dabigatran), A: Aspirin, C: Clopidogrel, PCI: Percutaneous coronary intervention, *: Σε περιπτώσεις που δεν

είναι υποχρεωτική η επιλογή αντικουμαρινικού αντιπηκτικού (όπως ΚΜ και μεταλλική βαλβίδα είτε ΚΜ και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) τότε η επιλογή για αντιπηκτική αγωγή είναι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά [39].

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Βιοδιαθεσιμότητα	3-7%	50%	15 mg/20 mg: 66% χωρίς φαγητό, 80-100% με φαγητό
Προφάρμακο	Ναι	Όχι	Όχι
Νεφρική Κάθαρση	80%	27%	35%
Σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος	35%	87%	95%
Χρόνος ημιζωής	12-17 ώρες	12 ώρες	5-9 ώρες (νέοι) 11-13 ώρες (ηλικιωμένοι)
Ηπατικός Μεταβολισμός CYP3A4	Όχι	Ναι (κατά 28%)	Ναι (κατά 18%)
Τρόπος Δράσης	Αναστολή του παράγοντα II	Αναστολή του παράγοντα Χα	Αναστολή του παράγοντα Χα

Πίνακας 6. Τρόπος δράσης, απορρόφηση και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών

1.5.2.2 Αντιπηκτική αγωγή με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες ή κλασσική ηπαρίνη στην σταθερή στεφανιαία νόσο που αντιμετωπίζεται επεμβατικά

Αγωγή με χορήγηση είτε κλασσικής ηπαρίνης είτε μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (κυρίως ενοξαπαρίνη, διότι είναι η πιο ευρέως χορηγούμενη ηπαρίνη στις επεμβατικές πράξεις) χορηγείται πάντα σε κάθε αγγειοπλαστική που πραγματοποιείται είτε δια του θηκαριού αγγειοπλαστικής είτε μέσω περιφερικής φλεβικής γραμμής. Η μέση συνιστώμενη δοσολογία χορήγησης για την κλασσική ηπαρίνη, που είναι και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη, είναι 70-100 IU/Kg [40]. Αν και η χορήγηση μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνης (κυρίως Ενοξαπαρίνης) δεν έχει μελετηθεί αρκετά σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 0.5 mg/kg ενδοφλεβίως [41]. Τέλος θα πρέπει να τονιστεί ότι η πλέον συνιστώμενη προσπέλαση είναι δια της κερκιδικής αρτηρίας [42]. Έτσι, λόγω της άμεσης κινητοποίησης των ασθενών, η χορήγηση ηπαρινών μετά τις παρεμβάσεις δεν χρησιμοποιείται παρά μόνο σε ειδικές κατηγορίες ασθενών (υψηλό θρομβωτικό φορτίο και ανάγκη λήψης αναστολέων των υποδοχέων GPIIb/IIIa [43], συνύπαρξη θρομβοεμβολικής νόσου, ύπαρξη μεταλλικών βαλβίδων).

Η χορήγηση Fondaparinux ενός συνθετικού πεντασακχαρίτη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για σταθερή στεφανιαία νόσο χορηγείται κυρίως για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων ενώ προ της έναρξης της επεμβατικής αντιμετώπισης συστήνεται η χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης για την αποφυγή της πιθανότητας θρόμβωσης του θηκαριού και του οδηγού καθετήρα αγγειοπλαστικής [44-45].

1.5.2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που επαναγγειώνονται με CABG συνήθως λαμβάνουν μονοθεραπεία με ασπιρίνη η οποία δεν πρέπει να διακόπτεται προ της χειρουργικής επέμβασης, ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη αυξάνει την βατότητα των μοσχευμάτων και μειώνει την θνητότητα των ασθενών χωρίς να αυξάνει ιδιαίτερα τον αιμορραγικό κίνδυνο [36,46-48]. Λοιπή αντιθρομβωτική αγωγή με δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα και είτε με από του στόματος ή υποδόριο αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά εκ νέου αναλόγως της ουσίας. Στην περίπτωση των νεότερων αντιπηκτικών ή των υποδόριων αντιπηκτικών ο χρόνος διακοπής σχετίζεται και με την νεφρική λειτουργία. Αναλυτικότερα οι χρόνοι διακοπής και επανέναρξης περιγράφονται στον Πίνακα 7. Κατόπιν ολοκλήρωσης της χειρουργικής επαναγγείωσης αναφέρεται ότι η εκ νέου φόρτιση με ασπιρίνη σε δοσολογία 250 mg αυξάνει την βατότητα των μοσχευμάτων [49].

Αντιθρομβωτικό	Χρόνος Διακοπής	Χρόνος Επανάναρξης
Πρασουγρέλη	7 ημέρες	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση
Τικαγρελόρη	3 ημέρες	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση
Κλοπιδογρέλη	5 ημέρες	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση
Απιξαμπάνη	Εάν GFR > 30 ml/h διακοπή 2 ημέρες προ της επέμβασης Εάν GFR 15-29 ml/h διακοπή 3 ημέρες προ της επέμβασης	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση *
Ριβαροξαμπάνη	Εάν GFR > 30 ml/h διακοπή 2 ημέρες προ της επέμβασης Εάν GFR 15-29 ml/h διακοπή 3 ημέρες προ της επέμβασης	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση *
Νταμπιγκαρτάνη	Εάν GFR > 50 ml/h διακοπή 3 ημέρες προ της επέμβασης Εάν GFR < 50 ml/h διακοπή 4 ημέρες προ της επέμβασης	Μετά από 24 ώρες και εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση *
Ενοξαπαρίνη	Εάν χορηγείται σε προφυλακτική δόση 12 ώρες προ της επέμβασης Εάν χορηγείται σε θεραπευτική δόση 24 ώρες προ της επέμβασης	Εάν πρέπει να χορηγηθεί προφυλακτική δόση μπορεί να δοθεί 6-12 ώρες μετά την επέμβαση Θεραπευτική δόση τουλάχιστον 24 ώρες μετά την επέμβαση
Fondaparinux	24 ώρες προ της επέμβασης	24 ώρες μετά την επέμβαση
VKA	Διακοπή 5 ήμερες προ της επέμβασης και πραγματοποίηση Bridging με UFH ή LMWH	Θεραπευτική δόση LMWH τουλάχιστον 24 ώρες μετά την επέμβαση και επανέναρξη VKA. Stop LMWH εάν INR > 2 (Aortic Valve) & > 3 (Mitral Valve), για AF αναλόγως INR
UFH	Διακοπή 4-6 ώρες προ της επέμβασης	Έναρξη 12-24 ώρες μετά την επέμβαση

Πίνακας 7. Χρόνοι διακοπής και επανέναρξης όλων των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιθρομβωτικών ουσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και προγραμματισμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

*: Σε ασθενείς που ο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά συστήνεται να επαναχορηγούνται 48 ώρες μετά την επέμβαση και 24 ώρες μετά την τελευταία προφυλακτική δόση LMWH [50].

Μεθοδολογία/Methods

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις με κύριο θέμα την αντιθρομβωτική αγωγή στην σταθερή στεφανιαία νόσο είτε μετά από επαναγγείωση με επεμβατικές μεθόδους (αγγειοπλαστική -PCI) ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), από τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (2017) και από τις οδηγίες που εκδόθηκαν το 2019 για την διάγνωση και αντιμετώπιση των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στην βιβλιοθήκη του Pubmed με την χρήση λέξεων κλειδιών όπως “antiplatelet”, “stable angina”, “DAPT”, “CABG”, “DOACS” είτε συνδυασμένων αναζητήσεων όπως “Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for stable CAD”, “Revascularization in stable coronary artery disease”, “LMWH in stable coronary artery disease”, “UFH in stable coronary artery disease”

Αποτελέσματα/Results

Για την πραγματοποίηση αυτής της ανασκόπησης στην βιβλιογραφία αναφορικά με την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από επαναγγείωση στην σταθερή στεφανιαία νόσο μελετήθηκαν τα τελευταία δεδομένα που περιγράφονται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την σταθερή στεφανιαία νόσο, μεταanalύσεις των κυριότερων μελετών που ασχολήθηκαν με την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σταθερό στεφανιαίο σύνδρομο και επαναγγείωση καθώς και τυχαιοποιημένες μελέτες. Πιο αναλυτικά:

Σε μετανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών και συνολικά 11473 ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συγκρίθηκε η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής η οποία χωρίστηκε σε βραχεία (short DAPT) ≤ 6 μηνών και μακρά (long DAPT) 1 έτος. Ο πληθυσμός της μετανάλυσης αποτελούνταν από 6714 ασθενείς που έπασχαν από σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD) και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και από 4758 ασθενείς που έπασχαν από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) (κυρίως ασταθή στηθάγχη). Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η θρόμβωση του stent (ST) και ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ενώ τα δευτερεύοντα σημεία συμπεριελάμβαναν τον θάνατο, καρδιακό και μη καρδιακό θάνατο, το MI, την ST, το AEE, την ανάγκη νέας

αγγειοπλαστικής – target vessel revascularization (TVR) και τις μείζονες αιμορραγίες. Στους ασθενείς λοιπόν με SCAD δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στην βραχεία και την μακρά DAPT αναφορικά με την εμφάνιση νέου ΜΙ είτε ST. Ακόμη και σε network analysis που πραγματοποιήθηκε για την σύγκριση της βραχείας DAPT με ακόμη πιο βραχεία DAPT (3 μήνες έναντι 6 μηνών) πάλι δεν ανευρέθει διαφορά στην εμφάνιση ΜΙ ή ST στους ασθενείς με SCAD. Τέλος η βραχεία διάρκεια DAPT είχε λιγότερες μείζονες αιμορραγίες συγκριτικά με την μακρά DAPT ασχέτως του κλινικού συνδρόμου (SCAD ή ACS), ενώ η γενική θνητότητα δεν είχε καμία διαφορά μεταξύ της βραχείας και της μακράς DAPT.

Η μελέτη GLOBAL LEADERS ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ανωτερότητας σε ασθενείς είτε με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) είτε με σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD) που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση DES που συνέκρινε την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με Ασπιρίνη και Τικαγκρελόρη για 1 μήνα ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με Τικαγκρελόρη για 23 μήνες με την συγχορήγηση είτε Ασπιρίνης με Κλοπιδογρέλη είτε Ασπιρίνης με Τικαγκρελόρη για 12 μήνες ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με Ασπιρίνη. Στην μελέτη αυτή που είχε ως κύριο στόχο να αναδείξει πιθανή ανωτερότητα της μονοθεραπείας με Τικαγκρελόρη συμμετείχαν 15991 ασθενείς εκ των οποίων οι 7980 έλαβαν Ασπιρίνη και Τικαγκρελόρη για ένα μήνα και ακολούθως μονοθεραπεία με Τικαγκρελόρη για 23 μήνες (GroupA) και οι 7988 έλαβαν Ασπιρίνη και Κλοπιδογρέλη είτε Ασπιρίνη και Τικαγκρελόρη για 12 μήνες και ακολούθως μονοθεραπεία με Ασπιρίνη (GroupB). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο στην διαίτη ήταν η θνητότητα και η εμφάνιση νέου μη θανατηφόρου εμφράγματος, ενώ το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αξιολογούσε τις αιμορραγίες. Στην διαίτη λοιπόν 304 (3.81%) ασθενείς του GroupA και 349 (4.37%) των ασθενών του GroupB πέθαναν ή παρουσίασαν νέο μη

θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ επίσης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ούτε στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (αιμορραγίες). Συμπερασματικά η μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη δεν ήταν ανώτερη της κλασσικής συνιστώμενης αγωγής.

Η μελέτη SENIOR ήταν μια απλή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που μελέτησε την τοποθέτηση νεότερης γενιάς DES σε σύγκριση με BMS (Bare Metal Stents) σε ασθενείς > 75 ετών και σταθερή στεφανιαία νόσο, σιωπηρή ισχαιμία ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που παρουσίαζαν στένωση > 70% σε περιφερικό αγγείο και \geq 50% στο στέλεχος. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των νεότερων DES σε σύγκριση με τα BMS σε αυτή την ομάδα ασθενών που παρουσιάζουν πολλές συνοσηρότητες και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Η διάρκεια της DAPT ορίστηκε σε 1 μήνα για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και 6 μήνες για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 στο να λάβουν DES ή BMS. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ολική θνητότητα, το έμφραγμα, το AEE και η ανάγκη επαναγγείωσης ενώ το δευτερεύον αφορούσε τις αιμορραγίες. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 1200 και διαιρέθηκαν σε 596 (50%) στο σκέλος του DES και σε 604 (50%) στο σκέλος του BMS. Ασχέτως με την διάρκεια της DAPT στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο προτεινόμενες θεραπείες με το σκέλος των DES να εμφανίζεται καλύτερο, ενώ αναφορικά με τις αιμορραγίες και την θρόμβωση του stent δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Σε μια posthoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης FREEDOM η οποία συνέκρινε την αγγειοπλαστική με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη αναλύθηκε η χορήγηση διπλής και μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής 30 ημέρες μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Η βασική θειενοπυριδίνη που χορηγήθηκε ήταν η κλοπιδογρέλη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που μελετήθηκε ήταν η θνητότητα, το μη θανατηφόρο έμφραγμα και το ΑΕΕ με το δευτερογενές καταληκτικό σημείο να είναι οι μείζονες αιμορραγίες, η ανάγκη μετάγγισης και οι νοσηλείες για αιμορραγία. Στις 30 ημέρες μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη 544 (68.4%) ασθενείς λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 251 (31.6%) μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Η διάμεση διάρκεια χορήγησης της κλοπιδογρέλης κυμαινόταν από 0.23-1.91 έτη. Σε όλα τα καταληκτικά σημεία πρωτογενή και δευτερογενή δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο σκέλη ασθενών (διπλή αντιαιμοπεταλιακή έναντι μονής αγωγής).

Επίσης μια μετανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών και 9 μελετών παρατήρησης με συνολικό αριθμό 11.135 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με ασπιρίνη και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από την πραγματοποίηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Ο μέσος χρόνος χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ήταν 7.4 μήνες. Σε μέσο follow up 23 μηνών η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συσχετίστηκε με μικρότερο ποσοστό εμφράγματος, ΑΕΕ ή θανάτου συγκριτικά με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, ενώ παράλληλα η συχνότητα εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Αναλυτικότερα το ποσοστό βατότητας των μοσχευμάτων στο χρονικό διάστημα των 23 μηνών ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενώ σε ανάλυση των υποομάδων των ασθενών βάσει της τεχνικής της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (on vs off-pump) οι ασθενείς που επαναγγειώθηκαν με off-pump τεχνική παρουσίασαν μεγαλύτερο αλλά μη στατιστικά σημαντικό όφελος από την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Τέλος σε μετανάλυση όλων των κύριων μελετών όλων των χορηγούμενων σκευασμάτων (WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL, AUGUSTUS) σε ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής, αξιολογήθηκαν συνολικά 10.026 ασθενείς και εκτιμήθηκε αφενός η ασφάλεια με πρωτεύον σημείο τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI και δευτερεύον καταληκτικό σημείο τόσο τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI όσο και τις ελάσσονες και αφετέρου η αποτελεσματικότητα αξιολογώντας τα κύρια MACE. Αναλυτικότερα στην μετανάλυση όλων αυτών των μελετών το 28-61% των ασθενών έπασχαν από ΟΣΣ, η μέση ηλικία ήταν 70-72 έτη με το 20-29% αυτών να είναι γυναίκες. Τέλος οι περισσότεροι ασθενείς είχαν υψηλό θρομβωτικό και αιμορραγικό ρίσκο. Τα αποτελέσματα αυτής της μετανάλυσης ανέδειξαν σαφές όφελος στις αιμορραγίες (μείζονες και ελάσσονες) με τον συνδυασμό διπλής αγωγής με αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 και άμεσου από του στόματος αντιπηκτικού καθώς και μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα ισχαιμικά συμβάντα (θρόμβωση του stent, νέο έμφραγμα και ανάγκη για νέα αγγειοπλαστική καθώς και αιφνίδιο θάνατο) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με αναστολέα της βιταμίνης Κ και διπλή αντισταθμιστική αγωγή. Οδηγώντας έτσι στο συμπέρασμα ότι η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η λήψη διπλής αγωγής ειδικά στους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Συζήτηση/Discussion

Αν και τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική φαρέτρα ενάντια στην στεφανιαία νόσο αλλά και ειδικότερα στην σταθερή στεφανιαία νόσο έχει αυξηθεί, η επεμβατική και καρδιοχειρουργική της αντιμετώπιση αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης κυρίως σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (πολυπλοκότητα βλαβών, σοβαρή έκπτωση της λειτουργικότητας της καρδιακής λειτουργίας, ασθενείς με συννοσηρότητες, νόσο στελέχους). Ωστόσο με την ανάπτυξη νέων φαρμακοθεραπειών την τελευταία δεκαετία, κυρίως στον τομέα των αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων, αυξήθηκε τόσο το φάσμα ασθενών που μπορούν να τα λάβουν όσο και ο μεγάλος εχθρός αυτής της φαρμακευτικής εξέλιξης οι αιμορραγίες. Στους ασθενείς λοιπόν με σταθερή στεφανιαία νόσο και ανάγκη επαναγγείωσης είτε με επεμβατικές είτε με καρδιοχειρουργικές μεθόδους η παρούσα τάση της βιβλιογραφίας και όλων των μεταanalύσεων και οδηγιών είναι να υπάρχει όσο το δυνατόν συντομότερη διάρκεια της αντιθρομβωτικής πολυφαρμακίας είτε αυτή ορίζεται ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από τοποθέτηση stent είτε ως τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς κυρίως με κολπική μαρμαρυγή και ανάγκη επαναγγείωσης. Αντιθέτως στην ομάδα ασθενών που υπόκεινται σε επαναγγείωση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη η παγιωμένη χρόνια γνώση της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής φαίνεται πως είναι η κορωνίδα της θεραπευτικής προσέγγισης καθώς επίσης το ίδιο συμβαίνει και με την αντιπηκτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες ή κλασσική ηπαρίνη στους ασθενείς που κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση τους.

Ολοκληρώνοντας λοιπόν την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και ανάγκη επαναγγείωσης θα μπορούσαμε να πούμε πως τα περισσότερα ζητήματα αναφορικά με την διάρκεια, τον συνδυασμό και την ασφάλεια (αιμορραγικός κίνδυνος) των αντιθρομβωτικών έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο μόνο όταν ο ασθενής είναι πλήρως ενημερωμένος και συμμετέχων στην απόφαση για την καταλληλότερη για αυτόν φαρμακευτική επιλογή μπορούμε να επιτύχουμε τα πιο εξατομικευμένα και ιατρικώς ωφέλιμα αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions* 1772;2:59–67
2. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523
3. Opie LH. Angina pectoris: the evolution of concepts. *J Cardiovasc PharmacolTher* 2004;9:S3–9.
4. Thadani U. Current medical management of chronic stable angina. *J Cardiovasc PharmacolTher* 2004;9
5. Lozano, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2095–2128 (2013).
6. Ford, E. S. et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N. Engl. J. Med.* 356, 2388–2398 (2007).
7. Fanaroff, A. C. et al. Outcomes of PCI in relation to procedural characteristics and operator volumes in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 2913–2924 (2017).
8. Shahian, D. M. et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 125, 1491–1500 (2012).
9. Windecker, S. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed with the special

- contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 35, 2541–2619 (2014).
10. Fihn, S. D. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, e44–e164 (2012)
 11. Farooq, V., Brugaletta, S. & Serruys, P. W. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 97, 1902–1913 (2011)
 12. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 86, 121–130 (1992).
 13. Alderman, E. L. et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 82, 1629–1646 (1990).
 14. Brooks, M. M. et al. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 126, 2115–2124 (2012).
 15. Ikeno, F. et al. SYNTAX score and long-term outcomes: the BARI-2D trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 395–403 (2017).

16. Mancini, G. B. et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 985–995 (2016).
17. 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). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)
18. Patel, M. R. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/ SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 2212–2241 (2017).
19. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34.
20. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–6.

21. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
23. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
24. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:209-215.
25. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in

patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-1713, 1713a-1713b.

26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1054.
27. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
28. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-1462.
29. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost* 2011;9:1730-1737.
30. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent

implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239-1245.

- 31.** 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. 2017 ESC focused update on dual anti-platelet 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.
- 32.** Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel PA; ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/ OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-193.
- 33.** Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953
- 34.** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study

Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155. Epub 2014 Nov 16

35. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators
Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791. Epub 2015 Mar 14
36. 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. 2017 ESC focused update on dual anti-platelet 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.
37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunson N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without

aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.

38. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EurHeart J* 2016;37:2893-2962.

39. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara, Pierre Albaladejo, Matthias Antz, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Ronan Collins, A. John Camm, and Hein Heidbuchel .The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. [EurHeart J](#). 2018 Apr 21;39(16):1330-1393

40. Ananth KidambiGnanamoorthyMayurathan Girish Viswanathan Clyde Schechter Azfar G. Zaman. Unfractionated Heparin during Elective PCI: Fixed Dose or Weight Adjusted? [CardiovascTher](#). 2012 Feb;30(1):1-4

41. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr, BénézetJF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):693-703.

42. Giuseppe Ferrante, MD, PHD, Sunil V. Rao, MD, Peter Jüni, MD, Bruno R. Da Costa, MSC, PHD, Bernhard Reimers, MD, Gianluigi Condorelli, MD, PHD, Angelo Anzuini, MD, Sanjit S. Jolly, MD, MSC, Olivier F. Bertrand, MD, PHD, Mitchell W. Krucoff, MD, Stephan Windecker, MD, Marco Valgimigli, MD, PHD
Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovascular Interv.* 2016 Jul 25;9(14):1419-34.
43. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e44–122.
44. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S, ASPIRE Investigators. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation.* 2005;111(11):1390.
45. Yusuf S1, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the

- OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30. Epub 2006 Mar 14.
46. Saw J, Wong GC, Mayo J, Bernstein V, Mancini GB, Ye J, Skarsgard P, Starovoytov A, Cairns J. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2016;102:763-769.
47. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1677-1686.
48. Agarwal N1, Mahmoud AN1, Patel NK2, Jain A1, Garg J3, Mojadidi MK1, Agrawal S4, Qamar A5, Golwala H5, Gupta T6, Bhatia N7, Anderson RD1, Bhatt DL. Meta-Analysis of Aspirin Versus Dual Antiplatelet Therapy Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2018 Jan 1;121(1):32-40
49. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510-1514.
50. Douketis JD1, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of

Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest.
2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S.