



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



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ"**

υπό

**ΑΦΡΟΔΙΤΗΣ Α. ΤΣΙΑΚΟΥ**

**Επιμελήτριας Β' Καρδιολογίας**

**Π.Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

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

*Λάρισα, 2020*

### ***Επιβλέπων:***

Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### ***Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:***

1. Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### ***Αναπληρωματικό μέλος:***

4. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

*Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:*

***ANTITHROMBOTIC TREATMENT FOR SECONDARY  
PREVENTION OF CORONARY DISEASE***

## ***ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ***

Στον σύζυγό μου για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθειά του.

Αφροδίτη Α. Τσιάκου

## Περίληψη

Η στεφανιαία νόσος όπως χαρακτηρίζεται η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών έχει ως επιπλοκή την αθηροθρόμβωση που προκαλείται από την ρήξη μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και την δημιουργία θρόμβου. Σύμφωνα με στατιστικές αποτελεί την πρώτη αίτια θανάτου παγκοσμίως. Η θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών προκαλείται από την ενεργοποίηση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων, γι αυτό και η χορήγηση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι πολύ σημαντική με στόχο πάντα την διατήρηση μιας ισορροπίας μεταξύ της πρόληψης των ισχαιμικών συμβάντων και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Σκοπός της παρακάτω εργασίας είναι να καθόριστεί το είδος και η διάρκεια της χορηγούμενης αντιθρομβωτικής θεραπείας στις διάφορες κατηγορίες ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο όπως σε σταθερή στηθάγχη, σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά και σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Θα γίνει εξατομίκευση του κάθε ασθενούς προκειμένου να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιθρομβωτική θεραπεία συνυπολογίζοντας τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο με στόχο την δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Λέξεις- Κλειδιά: Στεφανιαία νόσος, αντιθρομβωτική θεραπεία, δευτερογενής πρόληψη στεφανιαίας νόσου, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, τικαγκρελόρη, πρασουγρέλη, αντιπηκτική θεραπεία.

## **Abstract**

Coronary heart disease, characterized by atherosclerosis of the coronary arteries, is complicated by atherothrombosis caused by the rupture of a vulnerable atherosclerotic plaque and the formation of a thrombus. According to statistics, it is the leading cause of death worldwide. Coronary artery thrombosis is caused by the activation and accumulation of platelets, which is why the administration of anticoagulants is very important in order to always maintain a balance between the prevention of ischemic events and the increased risk of bleeding. The aim of the following work is to determine the type and duration of antithrombotic therapy administered in the various categories of patients with coronary heart disease such as stable angina, acute myocardial infarction, coronary artery bypass graft, acute myocardial infarction with conservative treatment and patients with indication for anticoagulant therapy. Each patient will be individualized in order to receive the appropriate antithrombotic therapy considering the bleeding and ischemic risk in order to achieve the optimal secondary prevention of coronary heart disease.

**Key words:** Coronary artery disease, anticoagulant therapy, secondary prevention of coronary artery disease, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, anticoagulant therapy

## Πίνακας Περιεχομένων

<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</u></b> .....	9
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</u></b> .....	10-12
<u>ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ</u>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</u></b> .....	13-19
<b><u>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ</u></b>	
<u>3.1 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ</u> .....	13-16
3.1.1 ΑΣΠΙΡΙΝΗ.....	13
3.1.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ P2Y12 (ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ).....	13-16
<u>3.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</u> .....	17-19
3.2.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟ ΡΥΘΜΟ.....	17-18
3.2.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	18-19
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</u></b> .....	20-21
<u>ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</u></b> .....	22-37
<b><u>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ</u></b>	
<u>5.1 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ</u> .....	22-24
<u>5.2 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ</u> .....	25-27
<u>5.3 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ</u> .....	28-30

<u>5.4 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ.....</u>	31
<u>5.5 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....</u>	32-37
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6</u></b> .....	38-41
<b><u>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ</u></b>	
<u>6.1 ΦΥΛΟ</u> .....	38
<u>6.2 ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</u> .....	38-39
<u>6.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ</u> .....	39
<u>6.4 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ</u> .....	39-40
<u>6.5 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ</u> .....	40
<u>6.6 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΟΥ ΣΤΕΝΤ</u> .....	40-41
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7</u></b> .....	42-43
<b>ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ</b>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8</u></b> .....	44-46
<u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9</u></b> .....	47-52
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μέγιστο πρόβλημα υγείας καθώς αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στο σύγχρονο δυτικό κόσμο. Παρόλο που η θνησιμότητα λόγω της νόσου μειώνεται σταδιακά τις τελευταίες δεκαετίες εξακολουθεί να προκαλεί το 1/3 των θανάτων στον κόσμο. Με τη ραγδαία αύξηση των ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, εκτιμάται ότι το 2020 αυτά θα ευθύνονται για τον θάνατο 25 εκατομμύριων ανθρώπων παγκοσμίως. Περίπου 250.000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιακή ανακοπή μέσα σε μια ώρα από την εκδήλωση των συμπτωμάτων τους και πριν ακόμα φτάσουν στο νοσοκομείο. Το 45% όλων των καρδιακών ανακοπών παρουσιάζονται σε άτομα άνω των 65 ετών στους οποίους η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου.<sup>1,2</sup> Στη χώρα μας ετησίως πεθαίνουν 30 χιλιάδες άτομα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δύο στους τρεις Έλληνες άνω των 40 ετών παρουσιάζουν σήμερα αθηρωματικές βλάβες στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η στεφανιαία νόσος επομένως εκδηλώνεται σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών και προκειμένου να αποφύγουμε δυσάρεστες συνέπειες είναι απαραίτητη η χορήγηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Στεφανιαία νόσος είναι μια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Η αθηροσκλήρωση είναι μία συστηματική νόσος των αρτηριών μεγάλου και μέσου μεγέθους που χαρακτηρίζεται από σταδιακό σχηματισμό αθηρωματικών πλακών στο αρτηριακό τοίχωμα οι οποίες είναι πλούσιες σε λιπώδεις ουσίες. Αυτό οδηγεί σε στένωση του αγγειακού αυλού και μειωμένη ροή αίματος. Αυτή η διαδικασία μπορεί να τροποποιηθεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής, φαρμακευτική αγωγή και επεμβατικές παρεμβάσεις με στόχο την σταθεροποίηση ή την υποχώρηση της νόσου. Η στεφανιαία νόσος είναι χρόνια και προοδευτική νόσος, μπορεί να έχει σταθερές περιόδους αλλά ανά πάσα στιγμή μπορεί να γίνει ασταθής εφόσον προκληθεί ρήξη και διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας με αποτέλεσμα να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της πήξης και να σχηματιστεί θρόμβος. Η δυναμική φύση της νόσου έχει ως αποτέλεσμα να εκδηλώνεται είτε ως οξύ είτε ως χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο.

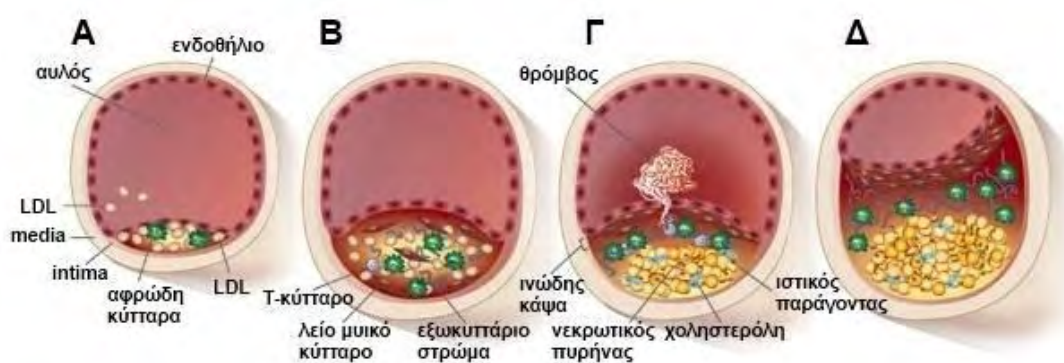
Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι προοδευτική και περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια, τα οποία με χρονική σειρά είναι τα εξής:

- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών
- Φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος
- Συσσώρευση λιπιδίων (ιδιαίτερα χοληστερόλης) και φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα.
- Συσσώρευση υλικών από κατεστραμμένα κύτταρα μέσα και κάτω από τον έσω χιτώνα του αγγείου.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί το εναρκτήριο βήμα της αθηρογόνου διαδικασίας και προκαλείται από την επίδραση πολλαπλών παραγόντων όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση. Τα λευκοκύτταρα που βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα που δυσλειτουργούν και μεταναστεύουν κάτω από το ενδοθήλιο. Εκεί μετατρέπονται σε μακροφάγα κύτταρα, τα οποία προσλαμβάνουν προϊόντα οξειδωσης λιπιδίων και εστέρες χοληστερόλης και δημιουργούν τα αφρώδη κύτταρα σχηματίζοντας τις πρώιμες αθηρωματικές βλάβες (βλάβες τύπου I). Οι πρώιμες αθηρωματικές βλάβες καθώς ωριμάζουν διηθούνται από λεία μυϊκά κύτταρα και άλλα λιπίδια ενώ τα αφρώδη κύτταρα αυξάνουν και οργανώνονται σε στοιβάδες που γίνονται μακροσκοπικά ορατές ως κιτρινωπές λωρίδες ή ταινίες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών και λέγονται λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks) (βλάβες τύπου II). Στην συνέχεια συσσωρεύεται συνδετικός ιστός και εξωκυττάρια «μικροσταγονίδια» λιπιδίων (βλάβες τύπου III ή προαθήρωμα). Οι πρώιμες αυτές βλάβες αναπτύσσονται συνήθως κατά τις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής. Η βλάβη τύπου IV (αθήρωμα) περιέχει μεγάλη ποσότητα εξωκυττάρων λιπιδίων και καταλαμβάνει μια εκτεταμένη και καλά

περιγεγραμμένη περιοχή στον έσω αγγειακό χιτώνα. Το τμήμα της βλάβης που καταλαμβάνεται από αυτά τα λιπίδια ονομάζεται «λιπώδης πυρήνας». Η αυξημένη εναπόθεση ινιδίων κολλαγόνου και ο σχηματισμός στιβάδας ινώδους ιστού στα όρια του λιπώδη πυρήνα (ινώδης κάψα) οδηγεί στο σχηματισμό της βλάβης τύπου IV (ινοαθήρωμα). Οι βλάβες τύπου V χαρακτηρίζονται ως βλάβες τύπου Va (όταν η ινώδης κάψα περιβάλλει έναν καλά περιγεγραμμένο λιπώδη πυρήνα), ως βλάβες τύπου Vb (όταν έχει ασβεστωθεί ο λιπώδης πυρήνας ή άλλα μέρη της βλάβης ) και ως βλάβες τύπου Vc (όταν ο λιπώδης πυρήνας διακρίνεται ελάχιστα ή καθόλου λόγω της ασβέστωσης). Η ρήξη της ινώδους κάψας και ο σχηματισμός ρωγμών και εξελκώσεων οδηγούν σε βλάβες τύπου VI οι οποίες χαρακτηρίζονται ως VIa όταν υπάρχει λύση της συνεχείας του έσω χιτώνα ως VIb όταν υπάρχει αιμάτωμα ή αιμορραγία και ως VIc όταν υπάρχει θρόμβος. Ο χαρακτηρισμός της βλάβης ως VIabc χρησιμοποιείται όταν συνυπάρχουν και τρία αυτά στοιχεία. 3

## ΣΤΑΔΙΑ ΑΘΗΡΟΓΕΝΕΣΗΣ



Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο λόγω της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να παρουσιάσουν ως επιπλοκή ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αυτό προκαλείται από την ρήξη μιας ασταθούς ή ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και την δημιουργία θρόμβου. Ευάλωτες ονομάζονται οι πλάκες που έχουν την τάση να ραγούν και έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα, χαμηλή πυκνότητα λείων μυϊκών ινών, μεγάλη πυκνότητα μακροφάγων, λεπτή ινώδη κάψα με αποδιοργανωμένο κολλαγόνο, μεγάλη συγκέντρωση ιστικού

παράγοντα, ενεργή φλεγμονή, ενδοπλακική αιμορραγία, επιφανειακή επασβέστωση καθώς και η εξελκωμένη πλάκα. Η σταθερή πλάκα χαρακτηρίζεται από παχύ περίβλημα και μικρό λιπιδαιμικό πυρήνα. Η περιεκτικότητα και η αναλογία των λιπαρών οξέων στην αθηρωματική πλάκα μπορεί να επηρεάσει τοπικά τα αιμοπετάλια και να οδηγήσει στον σχηματισμό θρόμβου. 4,5

Η θρόμβωση επομένως των στεφανιαίων αρτηριών προκαλείται από την ενεργοποίηση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων, γι αυτό και η χορήγηση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι πολύ σημαντική με στόχο πάντα την διατήρηση μιας ισορροπίας μεταξύ της πρόληψης των ισχαιμικών συμβάντων και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Είναι επομένως πολύ σημαντική η δευτερογενής θεραπεία πρόληψης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η εντατικοποίηση της θεραπείας δευτερογενούς πρόληψης με αντιθρομβωτικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική επιλογή των ασθενών εκείνων που έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής των θρομβωτικών επεισοδίων και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

# ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

## 3.1 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

### 3.1.1 ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η ασπιρίνη έχει καθιερωθεί ως ο ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης των ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου καθώς και μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. Δρα μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοοξυγενάσης-1 των αιμοπεταλίων και της παραγωγής θρομβοξάνης και χορηγείται συνήθως σε δόση 100mg / ημέρα. Οι γαστρεντερικές διαταραχές λόγω της ασπιρίνης αυξάνονται σε μεγαλύτερες δόσεις. Οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν μια ημερήσια δόση 75 έως 100 mg για την πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με ή χωρίς ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς να απαιτείται έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.<sup>6-8,9</sup> Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ιβουπροφαίνη, αναστέλλουν αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση-1 ωστόσο έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ώστε να μην προτείνονται ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη.<sup>10</sup> Πολλαπλές μελέτες απέδειξαν την προστατευτική δράση της ασπιρίνης σε ασθενείς με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθή ή σταθερή στηθάγχη και περιφερική αγγειοπάθεια. Η μικρή δόση ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως) είναι ένα αποτελεσματικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο για μακροχρόνια χορήγηση. Στα οξέα επεισόδια απαιτείται και δόση φόρτισης ενώ η προσθήκη ενός δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου μπορεί να έχει πρόσθετα οφέλη.

### 3.1.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ P2Y12 (ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ)

Στους αναστολείς P2Y12 συμπεριλαμβάνονται η **κλοπιδογρέλη**, η **πρασουγρέλη** και η **τικαγκρελόρη**. Η κατηγορία αυτή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αναστέλλει τον υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων, ο οποίος παίζει βασικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό των αρτηριακών θρόμβων. Η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη είναι προφάρμακα θειενοπυριδίνης που αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τον υποδοχέα P2Y12 μέσω ενεργών μεταβολιτών ενώ η

τικαγκρελόρη δεν είναι προφάρμακο, είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας P2Y12 που δεν απαιτεί ενεργοποίηση.

Η μελέτη **CAPRIE** απέδειξε την υπεροχή της **κλοπιδογρέλης** ως μονοθεραπεία συγκριτικά με την ασπιρίνη στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στην συγκεκριμένη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο η περιφερική αγγειοπάθεια .<sup>11</sup> Σε υποομάδες ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια διαπιστώθηκε μεγαλύτερο όφελος από την κλοπιδογρέλη ενώ παρατηρήθηκε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την τικαγκρελόρη σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>12</sup> Η κλοπιδογρέλη έχει ορισμένους περιορισμούς που σχετίζονται με την διαφορετική αποτελεσματικότητα της όσον αφορά την μετατροπή της σε ενεργό μεταβολίτη που εν μέρει σχετίζεται με το γονίδιο CYP2C19 οδηγώντας σε μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ορισμένους ασθενείς. Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2C19, όπως η ομεπραζόλη, μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης.<sup>13</sup>

Η **πρασουγρέλη** έχει πιο γρήγορη αντιαθρομβωτική δράση σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και δεν αλληλεπιδρά με φάρμακα. Είναι πιο αποτελεσματική από την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και λαμβάνουν ασπιρίνη όχι όμως σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με φαρμακευτική αγωγή μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και έχουν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου η πρασουγρέλη έχει συσχετιστεί με περισσότερα μη θανατηφόρα και θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη. Επίσης δεν χορηγείται σε άτομα ηλικίας > 75 ετών ή με σωματικό βάρος <60 κιλά. Η υπεροχή της πρασουγρέλης αποδεικνύεται στην μελέτη **TRITON-TIMI 38**. Η μελέτη TRITON-TIMI 38 περιελάμβανε στην πρώτη ομάδα ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς P2Y12 που δεν είχαν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στους οποίους η στεφανιαία ανατομία θεωρήθηκε κατάλληλη για αγγειοπλαστική και στην δεύτερη ομάδα ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρταση του ST διαστήματος που ήταν κατάλληλοι για πρωτογενή αγγειοπλαστική. Η διάρκεια της διπλής αντιαθρομβωτικής αγωγής ήταν έως και 15 μήνες και στις δυο ομάδες της μελέτης. Το σύνθετο πρωτεύων τελικό σημείο που αφορούσε καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίστηκε στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη έναντι 11,2% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη, κυρίως λόγω της σημαντικής μείωσης του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου από 9,2% σε 7,1 % ενώ δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου. Η πρασουγρέλη συσχετίστηκε με μια σημαντική αύξηση του ποσοστού μείζονος αιμορραγίας που δεν σχετίζεται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (2,4% έναντι 1,8%). Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα της πρασουγρέλης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη (1,4% έναντι 0,9%), όπως και

η θανατηφόρα αιμορραγία (0,4% έναντι 0,1%). Η αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν επίσης υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν πρασουγρέλη (13,4% έναντι 3,2%). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της πρασουγρέλης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη παρατηρήθηκαν και στην **μελέτη DAPT** όπου συμπεριλήφθησαν ασθενείς που ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα χρόνο λόγω αγγειοπλαστικής και δεν εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές. Οι ασθενείς αυτοί συνέχισαν την διπλή αγωγή είτε με πρασουγρέλη είτε με κλοπιδογρέλη για άλλους 18 μήνες όπου στην ομάδα της πρασουγρέλης παρατηρήθηκαν λιγότερα σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σχέση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης.<sup>14,15,30</sup>

Η **τικαγκρελόρη** είναι πιο αποτελεσματική από την κλοπιδογρέλη, έχει υψηλότερο επίπεδο αναστολής του P2Y<sub>12</sub> και πιο γρήγορη δράση. Σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με την ασπιρίνη. Η τικαγκρελόρη σε δόση φόρτισης 180 mg και δόση συντήρησης 90 mg δυο φορές την ημέρα πέτυχε μεγαλύτερη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που ελάμβαναν ασπιρίνη, ανεξάρτητα από τη στρατηγική επαναγγείωσης, εις βάρος του μεγαλύτερου ποσοστού μη θανατηφόρας αιμορραγίας (**μελέτη PLATO**).<sup>16</sup> Η τικαγκρελόρη σε δόσεις 90 ή 60 mg δυο φορές ημερησίως μείωσε την συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στα τρία χρόνια παρακολούθησης σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου που ελάμβαναν ασπιρίνη.<sup>17</sup> Και στις δυο δόσεις τικαγκρελόρης παρατηρήθηκε αύξηση της μη θανατηφόρας αλλά όχι της θανατηφόρας αιμορραγίας. Η ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των δύο δόσεων τικαγκρελόρης οφειλόταν στα παρόμοια επίπεδα αναστολής αιμοπεταλίων.<sup>18</sup> Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η δύσπνοια, η οποία είναι συχνά παροδική, ήπια και καλά ανεκτή, ενώ σε λίγες περιπτώσεις απαιτείται αλλαγή σε μια άλλη θειονουριδίνη. Η τικαγκρελόρη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A και συνεπώς δεν πρέπει να συνηχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A.<sup>19</sup>

Η **μελέτη ATLANTIC** περιελάμβανε 1862 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρσταση του διαστήματος ST <6 ώρες και συγκρίθηκε η χορήγηση τικαγκρελόρης πριν τον στενογραφικό έλεγχο σε σχέση με την χορήγηση μετά. Τα τελικά σημεία αφορούσαν τους ασθενείς που δεν είχαν πτώση > 70% της ανάρστασης του διαστήματος ST πριν από την αγγειοπλαστική και τους ασθενείς που δεν είχαν ροή TIMI 3 στο ένοχο αγγείο. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE) και την θρόμβωση του στέντ στις 30 ημέρες. Η θρόμβωση του στέντ ήταν χαμηλότερη στην ομάδα

που έλαβε θεραπεία πριν την στεφανιογραφία ενώ τα ποσοστά σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων ήταν χαμηλά και στις δύο ομάδες.<sup>20</sup>

Η μελέτη **PEGASUS-TIMI 54** περιελάμβανε ασθενείς που ήταν υψηλού ισχαιμικού κινδύνου δηλαδή ηλικίας άνω των 50 ετών με ιστορικό εμφράγματος που ελάμβαναν ασπιρίνη (κατά μέσο όρο, 1,7 έτη πριν) και παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα επιπλέον χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου δηλαδή ηλικία > 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, ένα δεύτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία και συγκρίθηκε η χορήγηση τικαγκρελόρης σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 33 μηνών, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συσχετίστηκε με μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και αύξηση της μείζονος αιμορραγίας και υπήρχε μια τάση για μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας με τη δόση των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Η ηλικία δεν αποδείχθηκε ότι έχει επίδραση στον κίνδυνο αιμορραγίας είτε στην δόση των 60mg δύο φορές ημερησίως είτε των 90mg. Οι ασθενείς με τα περισσότερα οφέλη ήταν εκείνοι στους οποίους το διάστημα μεταξύ του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της τυχαιοποίησης ήταν το μικρότερο.<sup>21</sup>



## 3.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Τα αντιπηκτικά φάρμακα είναι αναστολείς της δράσης ή / και του σχηματισμού θρομβίνης, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στον μηχανισμό της πήξης καθώς και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μειώνοντας τον κίνδυνο των θρομβωτικών επεισοδίων. Η χορήγηση διπλής αντ αιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική για την πρόληψη της θρόμβωσης έχει αποδειχτεί ότι είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής συγκριτικά με την χορήγηση ασπιρίνης και αντιπηκτικού. Η διπλή αντ αιμοπεταλιακή θεραπεία σε συνδυασμό με αντιπηκτικά (βαρφαρίνη ή απιξαμπάνη) στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα λόγω της αυξημένης αιμορραγίας. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στο συνδυασμό χαμηλών δόσεων αντιπηκτικών σε συνδυασμό με διπλή αντ αιμοπεταλιακή θεραπεία. .22

### 3.2.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟ ΡΥΘΜΟ

Το αντιπηκτικό φάρμακο που έχει μελετηθεί σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και στεφανιαία νόσου χωρίς κολπική μαρμαρυγή είναι η ριβαραξαμπάνη, ένας αναστολέας του παράγοντα Χα που δίνεται σε δόση 2,5 mg δυο φορές την ημέρα το ένα τέταρτο δηλαδή της τυπικής δόσης που χρησιμοποιείται ως αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Υπάρχουν τρεις μελέτες που συμπεριλαμβάνουν την ριβαραξαμπάνη των 2,5mg σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Η πρώτη είναι μια μελέτη του 2012, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 15.526 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι ελάμβαναν ριβαραξαμπάνη δύο φορές την ημέρα είτε 2,5 mg είτε 5 mg ή εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα από 13 μήνες έως και 31 μήνες. Τα κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας αφορούσαν θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ριβαραξαμπάνη μείωσε σημαντικά το αρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με αντίστοιχα ποσοστά 8,9% και 10,7% τόσο στη δόση 2,5 mg όσο και των 5 mg. Η δόση των 2,5 mg μείωσε τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια καθώς και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, ενώ όφελος στην επιβίωση δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των 5 mg. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο η ριβαραξαμπάνη αύξησε τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας που δεν σχετίζεται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και ενδοκράνιας αιμορραγίας, χωρίς όμως σημαντική αύξηση της θανατηφόρας αιμορραγίας. Στην ομάδα των 2,5 mg υπήρξαν λιγότερα θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε σχέση με την ομάδα των 5 mg .23

Η δεύτερη μελέτη, η **COMPASS** περιλαμβάνει ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν 27.000 ασθενείς με σταθερή αγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριοπάθεια) και κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή: ασπιρίνη ή ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν ασπιρίνη ή μόνο ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα (στους 23 μήνες) λόγω εμφανούς ανωτερότητας στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη, με το πρωτεύον καταλητικό σημείο που αφορούσε καρδιαγγειακό θάνατο, εγκεφαλικό και έμφραγμα να εμφανίζεται στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη έναντι 5,4% στην ομάδα ελέγχου (μόνο ασπιρίνη). Το όφελος αυτό συνοδευόταν από 70% μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, αλλά το καθαρό κλινικό όφελος (σύνολο ισχαιμικών και αιμορραγικών συμβάντων) ήταν υπέρ της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη. Μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη, περιφερική αγγειοπάθεια, μέτρια χρόνια νεφρική νόσο καθώς και σε καπνιστές. 24

Η μελέτη **GEMINI-ACS-1** είναι μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 371 κλινικά κέντρα σε 21 χώρες στην οποία συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με ασταθή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θετικά καρδιακά ενζυμα και είτε ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή αθηροσκληρωτική βλάβη που εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν τις πρώτες δέκα μέρες σε εκείνους που ελάμβαναν ασπιρίνη και εκείνους που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 180 ημέρες θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα ή ασπιρίνη 100 mg ημερησίως. Η επιλογή κλοπιδογρέλης ή τικαγκρελόρης δεν ήταν τυχαία και βασίστηκε στην προτίμηση του ερευνητή. Η μελέτη διήρκησε περίπου 18 μήνες, συμπεριλήφθησαν 3037 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα από τους οποίους 1518 έλαβαν ασπιρίνη και 1519 ριβαροξαμπάνη. 1704 ασθενείς έλαβαν τικαγκρελόρη και 1333 κλοπιδογρέλη και η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 291 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης με την ασπιρίνη αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες. Και στις δυο ομάδες ασθενών η κλινικά σημαντική αιμορραγία ήταν παρόμοια. 25

### 3.2.2 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής με στόχο την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και άλλων ισχαιμικών συμβάντων. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε υπεροχή της χορήγησης αντιπηκτικών σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή την χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής

αγωγής με κλοπιδογρέλη. Σχετικά με τα αντιπηκτικά είναι προτιμότερη η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ .

Ο συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαμοπεταλιακής θεραπείας είναι απαραίτητος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών και έχουν είτε κολπική μαρμαρυγή είτε κάποια άλλη ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική θα πρέπει να αποφεύγεται η διακοπή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ όπου αυτό είναι εφικτό ενώ συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με νεότερα αντιπηκτικά για 12 με 48 ώρες πριν την αγγειοπλαστική λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν την νεφρική λειτουργία και την δοσολογία που λαμβάνουν. Είναι προτιμότερη η κερκιδική προσπέλαση μαζί με την χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης είτε σε μια τυπική δόση 70 με 100U / kg, ενώ σε εκείνους που δεν διέκοψαν τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε χαμηλότερη δόση 30 έως 50U / kg. Συνιστάται αρχικά τριπλή θεραπεία με την χορήγηση ασπιρίνης 75 έως 100mg ημερησίως καθώς και κλοπιδογρέλης (δόση φόρτισης 300- 600 mg εάν δεν λαμβάνουν κλοπιδογρέλη) η οποία προτιμάται σε σχέση με την πρασουργέλη ή την τικαγρελόρη. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ μετά την αγγειοπλαστική θα πρέπει να έχουν στόχο INR 2,0- 2,5, με θεραπευτικό εύρος (> 70%).<sup>26,27</sup>. Υπάρχουν πολλαπλές μελέτες που εξετάζουν την χορήγηση διπλής αγωγής με αντιπηκτικό και ένα αντιαμοπεταλιακό φάρμακο και κυρίως κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για αντιπηκτικό, έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου οι οποίες αναλύονται σε παρακάτω κεφάλαιο. Σε κάθε ασθενή είναι απαραίτητο να γίνει εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου. Όταν ο θρομβωτικός κίνδυνος υπερβαίνει τον αιμορραγικό συνιστάται χορήγηση τουλάχιστον για ένα μήνα τριπλής θεραπείας με αντιπηκτικό, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έως και έξι μήνες. Σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο συνιστάται διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και αντιαμοπεταλιακό. Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών με τικαγρελόρη ή πρασουργέλη ως διπλή θεραπεία μετά από αγγειοπλαστική. Όσο αφορά την μακροχρόνια θεραπεία η μονοθεραπεία με αντιπηκτικό συνιστάται γενικά στους 12 μήνες μετά από αγγειοπλαστική καθώς υπάρχουν ελλιπή στοιχεία που υποστηρίζουν τη μακροχρόνια θεραπεία με αντιπηκτικό και έναν μόνο αντιαμοπεταλιακό παράγοντα. Ωστόσο, σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, μπορεί να εξεταστεί η διπλή θεραπεία με αντιπηκτικό και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη σε χρόνια βάση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Πριν από την χορήγηση οποιουδήποτε συνδυασμού αντιθρομβωτικών φαρμάκων και προκειμένου να αποφασιστεί η διάρκεια της χορήγησης τους είναι απαραίτητο να εκτιμήσουμε τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενούς ξεχωριστά με την βοήθεια ειδικών σκορ. Σκοπός είναι να μεγιστοποιηθεί η ισχαιμική προστασία και να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι αιμορραγίας σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Τα περισσότερα σκορ κινδύνου για την αξιολόγηση των ισχαιμικών συμβάντων και των κύριων αιμορραγιών αναπτύχθηκαν αρχικά προκειμένου να εφαρμοστούν στην οξεία φάση του επεισοδίου δηλαδή στη διάρκεια της νοσηλείας ή κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η απόφαση για την κατάλληλη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής βάση των σκορ κινδύνου να παραμένει προβληματική.<sup>28</sup> Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σκορ αναφέρονται παρακάτω.

Στην μελέτη DAPT από την οποία προέκυψε το **DAPT σκορ** συμμετείχαν 11 648 ασθενείς. Το σκορ περιλαμβάνει εννέα παράγοντες όπως ηλικία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, στέντ φλεβικού μοσχεύματος, έμφραγμα μυοκαρδίου κατά την προσέλευση, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειοπλαστικής, σακχαρώδης διαβήτης, διάμετρος στέντ <3 mm, κάπνισμα και στέντ έκλυσης πακλιταξέλης και η τελική βαθμολογία κυμαίνεται από -2 έως και +10. Στην μελέτη DAPT ασθενείς υψηλού κινδύνου με βαθμολογία > 2 εμφάνισαν μείωση της συχνότητας εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου, θρόμβωσης του στέντ καθώς και μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μετά από παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία διάρκειας 30 μηνών ενώ παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου με βαθμολογία (<2) δεν παρατηρήθηκε μείωση των ισχαιμικών συμβάντων από την παρατεταμένη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αλλά αντιθέτως σημαντική αύξηση της μέτριας ή μεγάλης αιμορραγίας. Το DAPT σκορ υπολογίζεται σε ασθενείς που παρέμειναν ανεπίπλεκτοι δηλαδή δεν εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές για 12 μήνες προκειμένου να αποφασιστεί εάν θα χορηγήσουμε παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 30 μήνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σκορ >2 ή θα διακόψουμε την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στους 12 μήνες σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με σκορ <2.<sup>29</sup>

Από την μελέτη **PARIS** αναπτύχθηκαν δυο διαφορετικά προγνωστικά σκορ. Το πρώτο αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο ο οποίος εκτιμάται βάση των εξής παραμέτρων : ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, αναιμία, κάθαρση κρεατινίνης και τριπλή θεραπεία κατά την έξοδο. Το δεύτερο σκορ αφορά τον κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου ή θρόμβωσης του στέντ και περιλαμβάνει

τα εξής: σακχαρώδης διαβήτης, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, κάπνισμα, κάθαρση κρεατινίνης, ιστορικό αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Η μελέτη PARIS ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και εμφύτευση στέντ στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει τους διαφορετικούς τρόπους διακοπής της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής και να διερευνήσει τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με ένδειξη για χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Η αξία των σκορ αιμορραγικού και ισχαιμικού κινδύνου της μελέτης PARIS στη διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής παραμένει ασαφής, καθώς η διάρκεια της θεραπείας δεν τυχαιοποιήθηκε όπως και οι διαφορετικοί συνδυασμοί της διπλής αγωγής. Παρατηρήθηκε υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος σε περίπου 40% των ασθενών με υψηλό αιμορραγικό και το 65,3% παρουσίαζε χαμηλό κίνδυνο ισχαιμίας και αιμορραγίας. Επομένως, παραμένει ασαφές πώς η διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να καθοδηγείται από την ταυτόχρονη αξιολόγηση των χαρακτηριστικών του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου.

30

Η μελέτη **PRECISE-DAPT** περιελάμβανε συνολικά 14 963 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που ελάμβαναν διπλή αντισταμοπεταλιακή αγωγή και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Από την συγκεκριμένη μελέτη δημιουργήθηκε ένας προγνωστικός αλγόριθμος για την εκτίμηση της αιμορραγίας σε ασθενείς υπό διπλή αντισταμοπεταλιακή που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στον οποίο συμπεριλήφθησαν οι εξής παράμετροι: ηλικία, κάθαρση κρεατινίνης, αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και ιστορικό αυτόματης αιμορραγίας. Το PRECISE-DAPT σκορ είχε πολύ καλύτερα αποτελέσματα από την μελέτη PARIS. Η χρησιμότητα αυτού του σκορ αξιολογήθηκε επίσης σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους DAPT για τον εντοπισμό της επίδρασης της DAPT στην αιμορραγία και την ισχαιμία τόσο μακροπρόθεσμα (12–24 μηνών) όσο και βραχυπρόθεσμα (3–6 μηνών) σε σύγκριση με τον αρχικό κίνδυνο αιμορραγίας. Παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ασθενών που θεωρούνταν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου βάσει του PRECISE-DAPT (βαθμολογία PRECISE-DAPT > 25) η παρατεταμένη DAPT δε συσχετίστηκε με ισχαιμικό όφελος αλλά παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγιών. Από την άλλη πλευρά, η παρατεταμένη θεραπεία σε ασθενείς χωρίς υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (βαθμολογία PRECISE-DAPT < 25) οδήγησε σε μείωση των ισχαιμικών συμβάντων όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του στέντ, εγκεφαλικό επεισόδιο και επαναγγείωση του αγγείου στόχου χωρίς να παρατηρείται αύξηση των αιμορραγιών. Η χορήγηση DAPT για χρονικό διάστημα μικρότερο από 12 μήνες σε ασθενείς που θεωρούνται εκ των προτέρων υψηλού αιμορραγικού κινδύνου μπορεί επομένως να αποτρέψει τις αιμορραγίες ενώ ασθενείς χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να λάβουν κλασική θεραπεία για 12 μήνες ή παρατεταμένη δηλαδή > 12 μήνες εάν είναι ανεκτή.<sup>31</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

#### **5.1 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

Στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο οι οποίοι δε έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και δεν έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ενδείκνυται η χορήγηση ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου και όχι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή(DAPT) σε μακροχρόνια βάση. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη CHARISMA που περιελάμβανε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για αθηροθρομβωτικά επεισόδια η οποία έδειξε ότι η κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη δεν ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη όσο αφορά την μείωση του ποσοστού εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Αντίθετα σε ασθενείς με σταθερή νόσο που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική υπήρξε όφελος από την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης το οποίο αποδεικνύεται και από πολλαπλές μελέτες.<sup>32</sup>

Η μελέτη EXCELLENT τυχαιοποίησε 1443 ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε DES και συγκρίθηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες σε σχέση με την αγωγή για 1 χρόνο. Το ποσοστό εμφάνισης καρδιακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης του αγγείου στόχου στους 12 μήνες ήταν 4,8% στην ομάδα της εξάμηνης θεραπείας και 4,3% στην ομάδα της 12μηνης ενώ παρατηρήθηκε χαμηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας στην βραχεία διάρκεια της διπλής αγωγής. <sup>33</sup>

Η μελέτη PRODIGY τυχαιοποίησε 2013 ασθενείς σε 6 ή 24 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και σε έναν από τους τέσσερις διαφορετικούς τύπους στέντ, συμπεριλαμβανομένου του BMS και τριών διαφορετικών τύπων DES. Η 2ετής επίπτωση όλων των αιτιών θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού ήταν 10,1% στους 24 μήνες θεραπείας σε σύγκριση με 10,0% στους 6 μήνες θεραπείας ενώ υπήρχε χαμηλότερος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας στην βραχεία θεραπεία. Μετά την καταγραφή συμβάντων μετά από 12 μήνες, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 0,5% στην βραχεία διπλή αγωγή έναντι 0,9% στην 12μηνη . Στην μελέτη συνολικά 1465 ασθενείς παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ενώ 505 είχαν σταθερή στεφανιαία νόσο στους οποίους παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας από την διπλή αγωγή για 24 μήνες σε σύγκριση με την 6 μηνών κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>34</sup>

Το 2014, δημοσιεύθηκαν τρεις επιπλέον τυχαιοποιημένες μελέτες (ITALIC, (SECURITY και ISAR-SAFE) που συνέκριναν την διάρκεια της διπλής

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που περιελάμβανε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δηλ. 6 μήνες με 12 ή 24 μήνες. Και οι τρεις είχαν παρόμοια αποτελέσματα. Η μελέτη ISAR-SAFE ήταν η μεγαλύτερη με 4005 τυχαίοποιημένους ασθενείς η οποία επιβεβαίωσε ότι η 12μηνη DAPT δεν είχε κανένα όφελος στα τελικά σημεία ισχαιμίας ενώ το κλινικό όφελος που αφορούσε θάνατο, θρόμβωση του στέντ, εγκεφαλικό επεισόδιο και μείζων αιμορραγία ήταν ουδέτερο.<sup>35,36,37</sup>

Οι μελέτες RESET και OPTIMIZE διερεύνησαν την χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 3 μήνες συγκριτικά με 12 και είχαν παρόμοια αποτελέσματα. Η RESET τυχαίοποίησε 2117 ασθενείς σε διάρκεια αγωγής 3 ή 12 μήνες και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ποσοστού εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή θρόμβωσης του στέντ. Η OPTIMIZE τυχαίοποίησε 3119 ασθενείς. Και οι δύο μελέτες αφορούσαν τα ZES (Zotarolimus-Eluting Stent) για τα οποία καθιερώθηκε η τρίμηνη διπλή αγωγή ωστόσο ο συγκεκριμένος τύπος στέντ δεν χρησιμοποιείται πλέον. <sup>38,39</sup>

Οι Palmerini et al πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση που εξετάζει την χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 6 και 12 μήνες μετά από τοποθέτηση DES χωρίς κανένα πλεονέκτημα της μακράς θεραπείας σε σχέση με την βραχεία.<sup>40</sup>

Μελέτες έγιναν προκειμένου να αποδειχτεί το **όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν του έτους**. Πολύ σημαντική η μελέτη DAPT μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που σκοπό είχε να προσδιορίσει τα οφέλη και τους κινδύνους της συνέχισης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν του έτους μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες που ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από αγγειοπλαστική οι οποίοι, σε 12 μήνες μετά την τοποθέτηση DES δεν είχαν υποστεί ισχαιμικό ή αιμορραγικό συμβάν και συνέχισαν την αγωγή με θεινοπυριδίνη ή εικονικό φάρμακο για άλλους 18 μήνες ενώ συνέχιζαν την αγωγή με ασπιρίνη. Στους τριάντα μήνες χορήγησης DAPT σε σύγκριση με τους 12 μήνες παρατηρήθηκε μείωση στα ποσοστά θρόμβωσης στέντ (0,4% έναντι 1,4%;) και σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιακών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβάντων (4,3% έναντι 5,9%;) με κόστος τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και την αύξηση της συνολικής θνησιμότητας. Στην μελέτη τυχαίοποιήθηκαν 11 648 ασθενείς από τους οποίους 9961 έλαβαν θεραπεία με DES και 1687 με BMS ενώ το 30,7% παρουσίασε έμφραγμα μυοκαρδίου. Αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας παρατηρήθηκε σε παρατεταμένη διπλή αγωγή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>41</sup> Τρεις ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις έδειξαν μια πιθανή αύξηση της θνησιμότητας με την παρατεταμένη θεραπεία όπως και στη μελέτη DAPT όμως σε μια πιο πρόσφατη μετά-ανάλυση 11 τυχαίοποιημένων μελετών όπου συμμετείχαν 33 051 ασθενείς που έλαβαν κυρίως DES παρείχε αδύναμα στοιχεία για

αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας με την παρατεταμένη θεραπεία. Όσο αφορά λοιπόν την παρατεταμένη διπλή αντισταθμιστική αγωγή για 30 μήνες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με DES παρατηρήθηκε ένα σημαντικό όφελος από πλευράς δευτερογενούς πρόληψης και μείωσης της θρόμβωσης εις βάρος ενός αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου και πιθανής αύξησης της θνησιμότητας γι αυτό είναι απαραίτητη η εξατομίκευση βάσει του ατομικό προφίλ κινδύνου του ασθενούς προκειμένου να χορηγηθεί αγωγή πέραν του εξαμήνου.<sup>42,43,44</sup>

Στις αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αρτηριών χρησιμοποιούνται στέντ πρώτης γενιάς καθώς και νεότερης γενιάς και επομένως η παρατεταμένη διπλή αντισταθμιστική αγωγή διαφέρει μεταξύ των διαφόρων τύπων στέντ. Στην μελέτη PRODIGY<sup>45</sup> επωφελήθηκαν ασθενείς με στέντ που εκλύουν πακλιταξέλη με σημαντική μείωση του κινδύνου θρόμβωσης ενώ στην DAPT<sup>46</sup>, όφελος παρατηρήθηκε σε ασθενείς με στέντ που εκλύουν πακλιταξέλη ενώ το μικρότερο όφελος υπήρξε στα στέντ έκλυσης everolimus.

Στη μετα-ανάλυση από τους Giustino et al η μείωση της θρόμβωσης του στέντ από την παρατεταμένη DAPT μειώθηκε σημαντικά με τα στέντ νεότερης γενιάς σε σύγκριση με τα DES πρώτης γενιάς.<sup>47</sup>

**Συμπερασματικά** η αντιθρομβωτική αγωγή που είναι απαραίτητη για την δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο με αγγειοπλαστική βάση των παραπάνω μελετών θα πρέπει να περιλαμβάνει ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τουλάχιστον 6 μήνες ανεξάρτητα από τον τύπο στέντ που χρησιμοποιείται εκτός από τα βιοαπορροφήσιμα στέντ όπου η αγωγή χορηγείται για 12 μήνες. Σε περίπτωση αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου η χορήγηση διπλής αγωγής μπορεί να περιοριστεί στους 3 μήνες. Υπάρχει σκέψη βάση νεότερων μελετών για χορήγηση διπλής αγωγής >6 μήνες έως και 30 σε περίπτωση χαμηλού αιμορραγικού και αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου.



## 5.2 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική πολλαπλές μελέτες απέδειξαν την υπέροχη της τικαγκρελόρης και πρασουγρέλης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη. Παρά την αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου από την χορήγηση των φαρμάκων αυτών το όφελος ήταν μεγαλύτερο και συστήνεται η χορήγηση ενός από τα δυο σε συνδυασμό με ασπιρίνη για ένα έτος. Ωστόσο στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παραμένει σημαντικά αυξημένος πέραν του πρώτου έτους, ακόμη και μετά από επιτυχή επαναγγείωση. Η συνέχιση επιθετικής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πέραν του έτους μπορεί να είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των ισχαιμικών συμβάντων, ο λόγος όμως κινδύνου-οφέλους έδωσε λιγότερα ευνοϊκά αποτελέσματα συγκριτικά με την διπλή αγωγή για 1 έτος.

Χαρακτηριστικές είναι οι μελέτες CHARISMA και DAPT σε υποομάδα ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που συγκρίνουν την κλοπιδογρέλη με εικονικό φάρμακο πέραν του έτους, η TRILOGY που συγκρίνει την πρασουγρέλη και την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος και η TRA 2P-TIMI 50 η οποία συνέκρινε το vorapaxar με εικονικό φάρμακο. Το μειονέκτημα αυτών των μελετών είναι η δύσκολη ερμηνεία τους καθώς βασίζονται σε αναλύσεις υποομάδων. 48,49

Η μελέτη PEGASUS ήταν η μοναδική που συνέκρινε την τικαγκρελόρη με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ασπιρίνη στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου η οποία συμπεριέλαβε 21 162 ασθενείς με έμφραγμα από 1 έως 3 χρόνια πριν, ηλικίας άνω των 50 ετών και ένα επιπλέον χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου δηλαδή ηλικία > 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τικαγκρελόρη 90 mg δυο φορές ημερησίως, τικαγκρελόρη 60 mg ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Από τους παραπάνω ασθενείς το 53% είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόσπασση του ST και από αυτούς το 83% είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική. Τα κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο στα 3 έτη τα οποία εμφανιστήκαν σε ποσοστό 7,85% στην ομάδα των 90 mg, 7,77% στην ομάδα των 60 mg και 9,04% στο εικονικό φάρμακο. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, αύξηση των μη καρδιαγγειακών θανάτων στις δυο δόσεις της τικαγκρελόρης ενώ το αποτέλεσμα ήταν ουδέτερο σε σχέση με το θάνατο όλων των αιτιών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας που αφορούσε μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα της τικαγκρελόρης (2,60% με 90 mg και 2,30% με 60 mg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.21

Η μελέτη DAPT εξέτασε την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι 3567 ασθενείς είχαν αρχικά έμφραγμα. Διερευνήθηκε εάν τα οφέλη και οι κίνδυνοι της παρατεταμένης διπλής αντιαιμοπεταλιακής έναντι της κλασικής διάρκειας ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς έμφραγμα μυοκαρδίου. Συγκρίθηκε η πρασουγρέλη που έλαβε το ένα τρίτο των ασθενών με έμφραγμα και η κλοπιδογρέλη που έλαβαν τα δύο τρίτα των ασθενών. Η παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μείωσε σημαντικά τη θρόμβωση του στέντ (0,5% έναντι 1,9%) καθώς και το ποσοστό υποτροπής εμφράγματος μυοκαρδίου (2,2% έναντι 5,2%) ενώ αυξήθηκε η μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία (1,9% έναντι 0,8%). Σε αντίθεση με την κύρια μελέτη, η θνησιμότητα όλων των αιτιών ήταν παρόμοια στην ομάδα της παρατεταμένης αγωγής σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (1,4% έναντι 1,6%). 30

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση σχετικά με την παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου στην οποία συμπεριλαμβάνονται η μελέτη PEGASUS καθώς και οι υποομάδες των μελετών με θειενοπυριδίνες όπως CHARISMA, PRODIGY, DESLATE, ARCTIC-Interruption και DAPT. Η παρατεταμένη DAPT έδειξε μείωση στα πρωτεύοντα τελικά σημεία (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) με κόστος τον αυξημένο κίνδυνο μείζωνος αιμορραγίας. 50

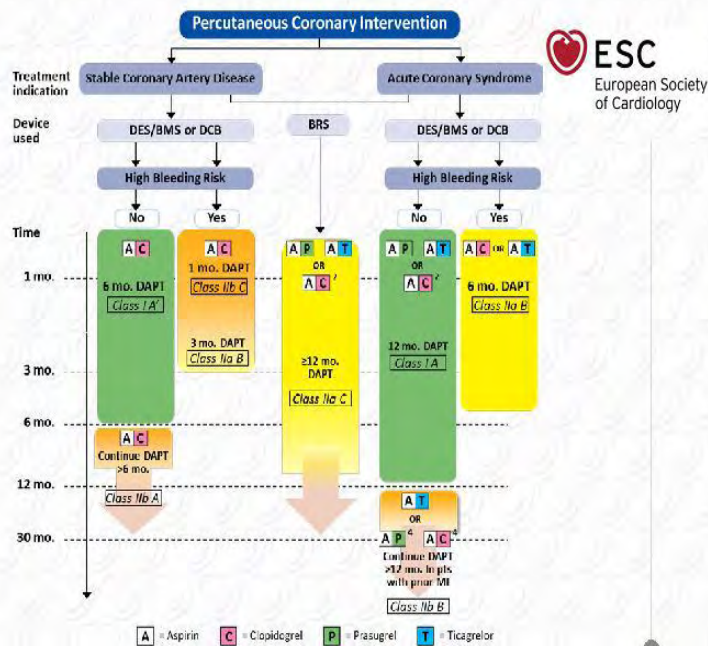
Ιδιαίτερη διαχείριση απαιτούν οι ασθενείς που έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο προκειμένου να καθοριστεί η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής καθώς δεν υπάρχουν ειδικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν τη βέλτιστη διάρκεια. Επιπλέον, πολλές, αν όχι όλες, οι διαθέσιμες μελέτες που αφορούν την διπλή αγωγή αποκλείουν επίσημα αυτούς τους ασθενείς. Οι μελέτες ZEUS και LEADERS-FREE συμπεριέλαβαν έναν επιλεγμένο πληθυσμό με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και τους τυχαιοποίησε στην ομάδα που έλαβε BMS και στην ομάδα των στέντ που εκλύουν φάρμακο. Στις δυο ομάδες χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα. Αποδείχτηκε η ανωτερότητα των DES ενώ τα αποτελέσματα όσο αφορά την διάρκεια της θεραπείας παραμένουν ασαφή. 51,52

Μια μετα-ανάλυση από έξι μελέτες που συμπεριλαμβάνει 11 473 ασθενείς από τους οποίους 4758 είχαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου συνέκρινε την DAPT για τρεις, έξι και δώδεκα μήνες. Η μείωση της DAPT για 6 μήνες ή και λιγότερο συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος ή θρόμβωσης του στέντ από 1,7% σε 2,4% σε σύγκριση με την DAPT για ένα έτος. Παρόλο που αυτή η αύξηση δεν ήταν σημαντική θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ισχύς αυτής της ανάλυσης ήταν περιορισμένη, καθώς ο αριθμός των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν περίπου μόνο το ένα τρίτο ή το ένα τέταρτο της μελέτης TRITON ή PLATO, ώστε να καθιερωθεί η

ανωτερότητα της επιθετικής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε σχέση με την κλασική για 1 έτος με κλοπιδογρέλη. Παρά τους περιορισμούς, συμπεράνουμε ότι σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ο ισχαιμικός κίνδυνος από την μείωση της DAPT στους 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική μπορεί να μην είναι αμελητέος είναι όμως χαμηλός ενώ ενθαρρυντικό είναι το γεγονός πως δεν παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων. Ο κίνδυνος εμφράγματος και θρόμβωσης του στέντ αυξήθηκε σημαντικά όταν η διάρκεια της DAPT μειώθηκε στους 3 μήνες. Επίσημα συστήνεται η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα P2Y12 μετά από 6 μήνες, όταν υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος.<sup>53</sup>

**Συμπερασματικά** βάση των παραπάνω μελετών συνίσταται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη (κατά προτίμηση) και εναλλακτικά κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη για 12 μήνες εκτός από τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου στους οποίους συστήνεται διπλή αγωγή για 6 μήνες. Μετά από 12 μήνες διπλής αγωγής και εφόσον δεν υπάρχουν αιμορραγικές επιπλοκές συστήνεται η συνέχιση της σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου. Ασθενείς με **αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο** είναι εκείνοι ηλικίας άνω των 50 οι οποίοι έχουν τουλάχιστον έναν η περισσότερα από τα εξής: ηλικίας άνω των 65, σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή, ένα δεύτερο προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή άνω των 12 μηνών με τικαγκρελόρη ή εναλλακτικά πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη.

### Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients treated with percutaneous coronary intervention



### 5.3 ANTIΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα σε περίπτωση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και συγκεκριμένα η διπλή αντισταθμιστική αγωγή αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο ωστόσο εάν πρόκειται για ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών. Ο αιμορραγικός κίνδυνος καθώς και το ισχαιμικό όφελος αυξάνονται περαιτέρω όταν χορηγούνται τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Στις υπομελέτες των TRITON-TIMI 38 και PLATO ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη παρατηρήθηκε πως η πρασουγρέλη και η τικαγκρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη συγκριτικά με κλοπιδογρέλη ήταν πιο αποτελεσματικά φάρμακα στην πρόληψη θανατηφόρων επεισοδίων με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>14,16</sup> Βάση πολλών τυχαιοποιημένων μελετών, μελετών παρατήρησης και μετααναλύσεων συστήνεται σε περίπτωση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης λόγω του αυξημένου κινδύνου περιεγχειρητικής αιμορραγίας η διακοπή του αναστολέα P2Y<sub>12</sub> πριν από την εγχείρηση και συγκεκριμένα 5 μέρες για την κλοπιδογρέλη (μελέτη CURE)<sup>54</sup>, 7 μέρες για την πρασουγρέλη (μελέτη TRITON-TIMI 38)<sup>14</sup> και 5 μέρες για την τικαγκρελόρη ενώ πολλές μελέτες προτείνουν την διακοπή 3 μέρες πριν για την τικαγκρελόρη χωρίς να παρατηρείται αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είναι απαραίτητη η διπλή αντισταθμιστική αγωγή ανεξάρτητα από τη στρατηγική επαναγγείωσης συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Σε μια μετα-ανάλυση που βασίστηκε μόνο σε τυχαιοποιημένες μελέτες (που περιελάμβαναν 3717 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), δεν υπήρχαν διαφορές στη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία στη λήψη ασπιρίνης σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη συγκριτικά με μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Παρατηρήθηκε όμως πως η θνησιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη όταν οι ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη σε συνδυασμό με τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη ενώ δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή μείζονος αιμορραγίας.<sup>55</sup> Σε μια δεύτερη μετα-ανάλυση που βασίστηκε τόσο σε τυχαιοποιημένες μελέτες όσο και σε μελέτες παρατήρησης συμπεριλήφθησαν μόνο ασθενείς που έλαβαν διπλή αντισταθμιστική θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Σε αυτήν την ανάλυση, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα καθώς και η θνησιμότητα στις 30 ημέρες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, ενώ ο κίνδυνος στηθάγχης ή περιεγχειρητικού εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν παρόμοιος. Επίσης στην πρώτη ομάδα παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επεισοδίων αιμορραγίας. Σε ασθενείς λοιπόν με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου η επιβίωση φαίνεται να είναι αυξημένη σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με τικαγκρελόρη και πρασουγρέλη ωστόσο, η διπλή αντισταθμιστική αγωγή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τον κίνδυνο

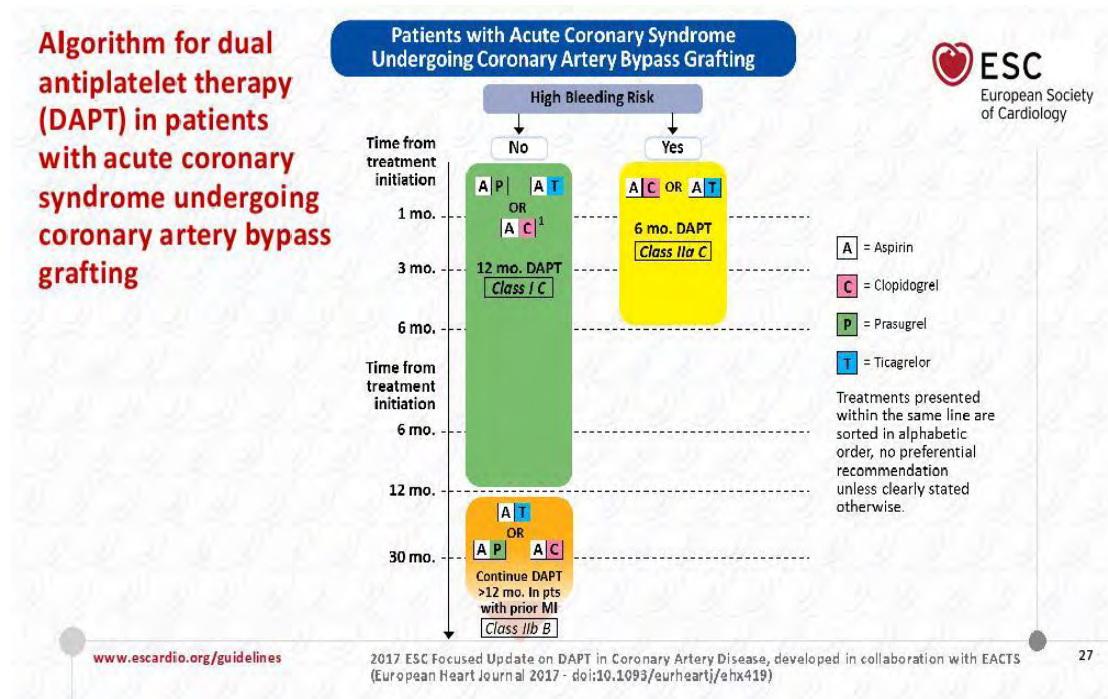
αιμορραγικών επιπλοκών. Επομένως, συνιστάται η επανέναρξη με διπλή αγωγή μόλις θεωρείται ασφαλές και είναι πολύ σημαντική σε ασθενείς με πρόσφατη αγγειοπλαστική λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν τον αιμορραγικό κίνδυνο λόγω του χειρουργείου.<sup>56</sup> Όσον αφορά ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή επί του παρόντος δεν υπάρχει επιστημονικά δεδομένα για τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Ο βέλτιστος χρόνος επανέναρξης της διπλής αντισταθμιστικής αγωγής παραμένει ασαφής, αλλά 24 - 96 ώρες μετά την επέμβαση θεωρείται ασφαλές σε ασθενείς χωρίς πρόσφατη εμφύτευση στέντ. Ένας λόγος για να μην χορηγήσουμε διπλή αντισταθμιστική αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση είναι ο σημαντικός κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες όπου απαιτείται αντιπηκτική από του στόματος αγωγή.<sup>57</sup>

Όσον αφορά την χορήγηση ασπιρίνης προεγχειρητικά μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από 13 μελέτες με συνολικά 2399 ασθενείς συνέκρινε την προεγχειρητική χορήγηση ασπιρίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και παρατηρήθηκε μείωση του κίνδυνου περιεγχειρητικού εμφράγματος όχι όμως της θνησιμότητας, ενώ η μετεγχειρητική αιμορραγία αυξήθηκε.<sup>58</sup> Στην μελέτη ATACAS η χορήγηση ασπιρίνης την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο δεν έδειξε σημαντική αύξηση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας ούτε όμως μείωση της εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων. Η μελέτη βέβαια δεν συνέκρινε την διακοπή της ασπιρίνης σε σχέση με την συνέχιση της καθώς οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν δεν ελάμβαναν ασπιρίνη προεγχειρητικά ή την είχαν διακόψει τουλάχιστον 4 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.<sup>59</sup> Σε μια άλλη μελέτη με 8641 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η θεραπεία με ασπιρίνη μείωσε την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα χωρίς να παρατηρούνται σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές.<sup>60</sup>

**Συμπερασματικά** βάση των παραπάνω μελετών προτείνεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες η συνέχιση της ασπιρίνης έως την καρδιακή χειρουργική επέμβαση καθώς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο περιεγχειρητικού εμφράγματος προκαλώντας όμως μια μέτρια αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών οι οποίες αντιμετωπίζονται με την χορήγηση αιμοπεταλίων . Ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος από την χορήγηση αντιθρομβωτικών θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικά αυξημένου κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου. Σε μη επείγουσα χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη η συνέχιση της αγωγής με ασπιρίνη. Σε ασθενείς υπό διπλή αντισταθμιστική λόγω αγγειοπλαστικής οι οποίοι υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη συνιστάται η επανέναρξη της αγωγής μετεγχειρητικά όσο πιο άμεσα γίνεται. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου υπό διπλή αγωγή στους οποίους διενεργείται αορτοστεφανιαία παράκαμψη συνιστάται επανέναρξη άμεσα μετεγχειρητικά βάση και του

αιμορραγικού κινδύνου και συνέχιση της αγωγής για 12 μήνες. Όταν πρόκειται για μη επείγουσα καρδιακή χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τη διακοπή της τικαγκρελόρης, τουλάχιστον 5 ημέρες για την κλοπιδογρέλη και τουλάχιστον 7 ημέρες για την πρασουγρέλη. Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (π.χ. PRECISE-DAPT > 25), θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα P2Y12 στους 6 μήνες. Σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και αορτοστεφανιαία παράκαμψη, οι οποίοι δεν εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές, μπορεί να εξεταστεί η θεραπεία με DAPT για περισσότερο από 12 έως κα 36 μήνες.

Αντίθετα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν κάποιο όφελος από την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην επιβίωση ή στην μείωση του θρομβωτικού κινδύνου, λίγα μόνο στοιχεία που αναφέρουν μείωση του κινδύνου απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων.

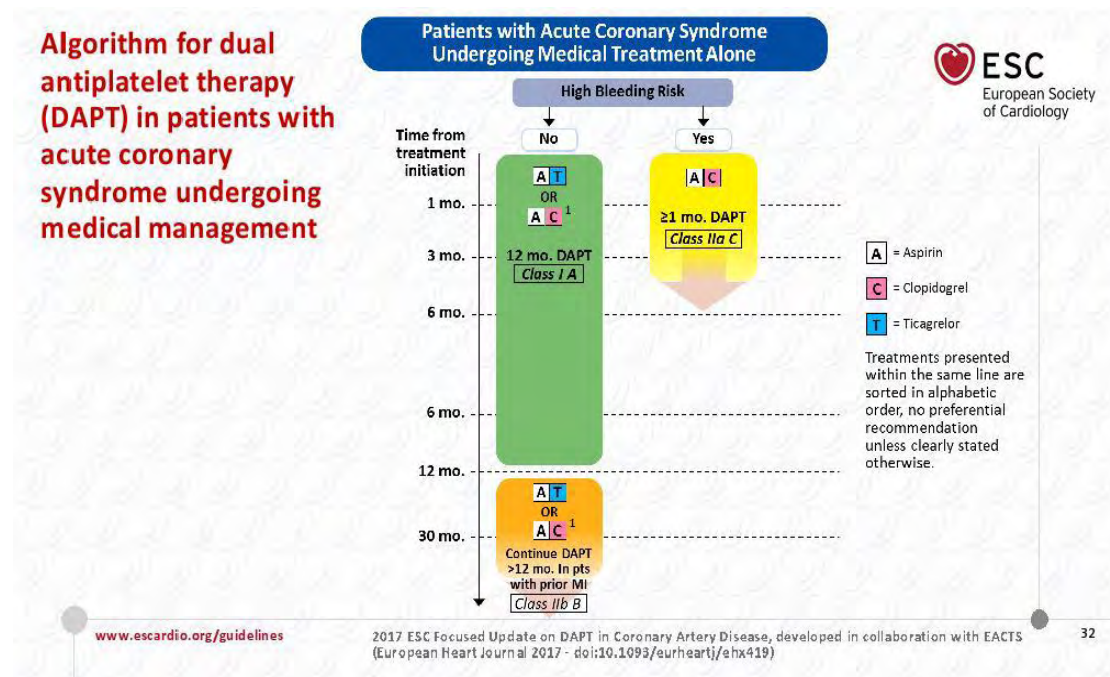


#### 5.4 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ

Μελέτες που εξέτασαν την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο φαρμακευτικά χωρίς την διενέργεια αγγειοπλαστικής ήταν η CHARISMA και η CURE για την κλοπιδογρέλη, η TRILOGY για την πρασουγρέλη και η PLATO και PEGASUS για την τικαγκρελόρη. Η μελέτη TRILOGY είχε αρνητικά αποτελέσματα για την χορήγηση πρασουγρέλης σε αυτούς τους ασθενείς. Η μελέτη CURE έδειξε πως επωφελήθηκαν ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε διπλή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 9 μήνες σε σύγκριση με τη θεραπεία ενός μηνός, ανεξάρτητα από την τελική στρατηγική διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένης ή όχι της επαναγγείωση των στεφανιαίων αρτηριών. Στην μελέτη CHARISMA η υποομάδα ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου έδειξε επίσης σημαντικό όφελος σε βάρος του αυξημένου ποσοστού μείζονος αιμορραγίας. Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ότι η μακροχρόνια χορήγηση ενός εντατικοποιημένου αντιαίμοπεταλιακού σχήματος πέραν του 1 έτους μείωσε τα μακροχρόνια ισχαιμικά συμβάματα, ακόμη και αν στο κόστος της αιμορραγίας ήταν υψηλό. Στην μελέτη PLATO ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά είχαν όφελος από την τικαγκρελόλη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη ενώ παρατηρήθηκε και μείωση της συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόλη. Στη μελέτη PEGASUS, 4271 ασθενείς χωρίς τοποθέτηση στέντ είχαν όφελος από την χορήγηση τικαγκρελόρης σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ασπιρίνη.  
15,16,21,49,54

**Συμπερασματικά** βάση των μελετών συστήνεται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά διπλή αντιαίμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόλη ή εναλλακτικά με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη για τουλάχιστον 12 μήνες όταν δεν είναι υψηλός ο αιμορραγικός κίνδυνος ενώ προτείνεται η συνέχιση της αγωγής πέραν του έτους όταν δεν υπάρχουν αιμορραγικές επιπλοκές. Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (PRECISE-DAPT score >\_25) συστήνεται η διπλή αγωγή για τουλάχιστον ένα μήνα.





## 5.5 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική έχουν ένδειξη για μακροχρόνια χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ένα ποσοστό 6-8% λόγω διαφόρων καταστάσεων όπως κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή φλεβική θρομβοεμβολή. Η προσθήκη επιπλέον διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην αντιπηκτική διπλασιάζει ή και τριπλασιάζει τις αιμορραγικές επιπλοκές. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού αιμορραγικού κίνδυνου και η ένδειξη για αντιπηκτική θα πρέπει να επανεκτιμηθεί.<sup>61</sup> Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος υπολογίζεται στην κολπική μαρμαρυγή με την βοήθεια του CHA2DS2- VASc σκορ στο οποίο περιλαμβάνεται η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, η ηλικία > 75 (2 βαθμοί), ο σακχαρώδης διαβήτης, το εγκεφαλικό επεισόδιο (2 βαθμοί), οι αγγειακές παθήσεις, η ηλικία 65–74 ετών και το φύλο. Σε βαθμολογία > 1 σε άνδρες, > 2 στις γυναίκες, σε μηχανικές καρδιακές βαλβίδες το τελευταίο εξάμηνο, σε ιστορικό υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής υπάρχει αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος και είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.<sup>62</sup> Πριν αποφασίσουμε για το είδος και την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς είναι απαραίτητο να εκτιμήσουμε τον αιμορραγικό κίνδυνο με την βοήθεια του HAS BLED σκορ. Στο συγκεκριμένο σκορ περιλαμβάνονται οι εξής παράμετροι: υπέρταση, επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία (1 βαθμός στο καθένα), ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιστορικό ή προδιάθεση για αιμορραγία, μη θεραπευτικό INR, ηλικιωμένοι (> 65 ετών), φάρμακα και αλκοόλ (1 βαθμός το



καθένα). Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου είναι ασθενείς με σκορ $\geq$ 3. Οι παράμετροι στο HAS BLED σκορ είναι τροποποιήσιμοι και επομένως στους ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να δίνονται οι απαραίτητες συστάσεις ώστε να υπάρχει τακτική παρακολούθηση.<sup>63</sup> Επίσης υπάρχει και το ABC αιμορραγικό σκορ που βασίζεται στην ηλικία, σε βιοδείκτες όπως GDF-15, cTnT-hs και αιμογλοβίνη και στο κλινικό ιστορικό όπως ιστορικό αιμορραγίας και έχει επικυρωθεί σε ένα ευρύ πληθυσμό με κολπική μαρμαρυγή που αντιμετωπίστηκε τόσο με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) όσο και με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs).<sup>64</sup>

Η απόφαση για το είδος και την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής θα εξαρτηθεί από τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική και έχουν ένδειξη βάση του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc σκορ για αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να χορηγηθεί για ένα μήνα τουλάχιστον τριπλή αγωγή ( αντιπηκτικό συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή) έως και έξι μήνες σε εκείνους με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο. **Υψηλού ισχαιμικού κινδύνου** θεωρούνται ασθενείς που εμφανίζουν οξύ συμβάν ή παρουσιάζουν κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου. Χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου είναι τα εξής: ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ιστορικό θρόμβωσης του στέντ παρά την θεραπεία, αγγειοπλαστική τελευταίας εναπομένουσας στεφανιαίας αρτηρίας, πολυαγγειακή νόσο κυρίως σε διαβητικούς, χρόνια νεφρική νόσο, τοποθέτηση τουλάχιστον τριών στέντ, βλάβες διχασμού με τοποθέτηση δυο στέντ, μήκος στεντ $>$ 60mm, αντιμετώπιση χρόνιας ολικής απόφραξης, κάπνισμα και σακχαρώδης διαβήτης.

Σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο βάση του HAS BLED και ABC σκορ συνιστάται είτε τριπλή αγωγή για ένα μήνα και στην συνέχεια διπλή είτε χορήγηση διπλής αγωγής εξαρχής εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερβαίνει τον ισχαιμικό.

Παρακάτω αναφέρονται οι μελέτες που συγκρίνουν την διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και αντιαιμοπεταλιακό σε σχέση με την τριπλή με αντιπηκτικό και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Η μελέτη **WOEST** (2013) εξέτασε την διακοπή της ασπιρίνης μετά από αγγειοπλαστική ενώ διατηρήθηκε η κλοπιδογρέλη τυχαιοποιώντας 573 ασθενείς (εκ των οποίων το 69% των ασθενών είχαν κολπική μαρμαρυγή) σε διπλή θεραπεία με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη (75 mg / ημέρα) ή τριπλή θεραπεία με αντιπηκτικό, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη 80 mg / ημέρα. Η θεραπεία συνεχίστηκε για 1 μήνα μετά την τοποθέτηση BMS και για 1 έτος μετά την τοποθέτηση DES. Οι μισοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική βρισκόταν υπό αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Το πρωταρχικό τελικό σημείο που αφορούσε οποιαδήποτε αιμορραγία μετά από παρακολούθηση ενός έτους μειώθηκε σημαντικά στο σκέλος της διπλής θεραπείας (19,5% έναντι 44,9%), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά

στην μείζονα αιμορραγία. Τα ποσοστά εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, επαναγγείωσης του αγγείου στόχου ή θρόμβωσης του στέντ δεν διέφεραν σημαντικά, αλλά η θνησιμότητα όλων των αιτίων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα διπλής θεραπείας (2,5% έναντι 6,4%) στο έτος.<sup>65</sup>

Η μελέτη **PIONEER AF-PCI** (2016) τυχαιοποίησε 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική. Εξέτασε την χορήγηση σε αυτούς τους ασθενείς ριβαροξαμπάνης 15 mg σε συνδυασμό με έναν αναστολέα P2Y12 για 12 μήνες ή ριβαροξαμπάνη 2,5 mg σε συνδυασμό με DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες και τους συνέκρινε με ασθενείς που ελάμβαναν τριπλή θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης K σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1, 6 ή 12 μήνες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας που αφορούσε κλινικά σημαντική αιμορραγία ήταν χαμηλότερο στις δύο ομάδες που έλαβαν ριβαροξαμπάνη συγκριτικά με την ομάδα της τυπικής τριπλής αγωγής [16,8% σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 15 mg, 18% σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg και 26,7 % σε ασθενείς που έλαβαν τριπλή θεραπεία]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 49% των ασθενών και στις δύο ομάδες DAPT συνέχισαν την τριπλή θεραπεία για 12 μήνες και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην μείζονα αιμορραγία. Επιπλέον, το θεραπευτικό εύρος ήταν INR 2–3, αντί για 2–2,5, το οποίο μπορεί να ενισχύσει τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στην ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά θανάτου όλων των αιτιών, θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες.<sup>66</sup>

Η μελέτη αυτή βέβαια παραμένει ανεπαρκής διότι δεν αξιολογούσε την επίπτωση των ισχαιμικών συμβάντων όπως θρόμβωση του στέντ ή τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης δεν αναφέρονται τα χαρακτηριστικά της επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία ενώ δεν συμμετείχαν ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο η διπλή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό μετά από αγγειοπλαστική παραμένει μια ελκυστική εναλλακτική λύση έναντι της τριπλής θεραπείας αλλά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα κυρίως σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου.

Η μελέτη **ISAR-TRIPLE** (2015) εξέτασε την διακοπή της κλοπιδογρέλης στη τριπλή αγωγή, όπου συμμετείχαν 614 ασθενείς (το ένα τρίτο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και απαιτούσαν αντιπηκτική αγωγή, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με κλοπιδογρέλη 6 εβδομάδων ή 6 μήνες σε συνδυασμό με ασπιρίνη και ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Τα κύρια τελικά σημεία που αφορούσαν θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του στέντ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μείζον αιμορραγία στους 9 μήνες δεν διέφεραν μεταξύ της τριπλής θεραπείας στις 6 εβδομάδες και στους 6 μήνες (9,8% έναντι 8,8% ) όπως επίσης και η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος, θρόμβωσης

στέντ και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (4,0% έναντι 4,3% ). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας (5,3% έναντι 4,0%).<sup>67</sup>

Πρόσφατη μελέτη που εξέτασε την χορήγηση διπλής αγωγής με αντιπηκτικό και ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και κυρίως κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για αντιπηκτικό και έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ενδεχομένως αγγειοπλαστική είναι η **AUGUSTUS** (2019). Η AUGUSTUS ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4614 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και είτε υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική είτε όχι. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν έναν αναστολέα P2Y12, στις περισσότερες περιπτώσεις κλοπιδογρέλη με παρακολούθηση 6 μηνών. Τα πρωτεύοντα σημεία ασφάλειας ήταν μείζων ή μη μείζων σημαντική αιμορραγία. Η χορήγηση απιξαμπάνης 5mg συσχετίστηκε με μικρότερες μη μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K και δεύτερον η ασπιρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη αιμορραγία, με τον ασφαλέστερο συνδυασμό να είναι η απιξαμπάνη σε συνδυασμό με έναν αναστολέα P2Y12 (κυρίως κλοπιδογρέλη) και εικονικό φάρμακο. Υπήρχαν περισσότερα αλλά μη στατιστικώς σημαντικά θρομβωτικά επεισόδια με το εικονικό φάρμακο από ό, τι με την ασπιρίνη ωστόσο η μελέτη δεν ήταν αρκετά ισχυρή ώστε να αξιολογήσει τις διαφορές στα συμβάντα ανάμεσα στις δυο ομάδες. <sup>68</sup>

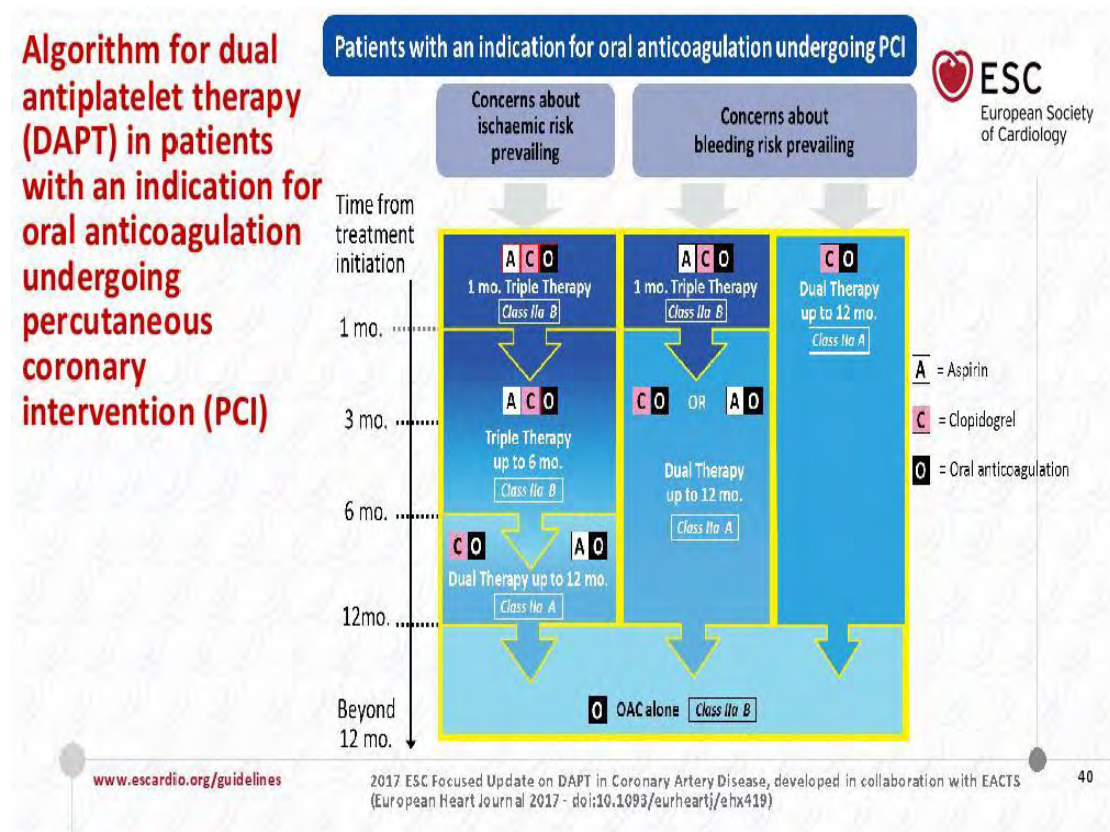
Η μελέτη **REDUAL-PCI** (2017) τυχαιοποίησε 2725 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αγγειοπλαστική σε τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη και έναν αναστολέα P2Y12 (είτε κλοπιδογρέλη είτε τικαγκρελόρη) και ασπιρίνη (για 1 έως 3 μήνες) (ομάδα τριπλής θεραπείας) ή διπλή θεραπεία με δαμπιγκατράνη (σε δόση 110 mg ή 150 mg) συν έναν αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη) και χωρίς ασπιρίνη (ομάδες διπλής θεραπείας 110 mg και 150 mg). Εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 80$  ετών,  $\geq 70$  ετών στην Ιαπωνία) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα διπλής θεραπείας των 110 mg ή στην ομάδα της τριπλής θεραπείας. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν μείζων ή κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία κατά την διάρκεια της παρακολούθησης των 14 μηνών. Η μελέτη εξέτασε επίσης τη μη κατωτερότητα της διπλής θεραπείας με δαμπιγκατράνη (και στις δύο δόσεις) σε σχέση με την τριπλή με βαρφαρίνη σε σχέση με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή), θάνατο ή μη προγραμματισμένη επαναγγείωση. Η επίπτωση του πρωτογενούς τελικού σημείου ήταν 15,4% στην ομάδα διπλής θεραπείας σε δόση 110 mg σε σύγκριση με 26,9% στην ομάδα τριπλής θεραπείας και 20,2% στην ομάδα διπλής θεραπείας στη δόση των 150 mg σε σύγκριση με 25,7% στην αντίστοιχη ομάδα της τριπλής θεραπείας, η οποία δεν περιελάμβανε ηλικιωμένους ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου

αποτελεσματικότητας ήταν 13,7% στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας σε σύγκριση με το 13,4% στην ομάδα τριπλής θεραπείας. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Η μελέτη μας έδειξε πως μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν χαμηλότερος μεταξύ εκείνων που έλαβαν διπλή θεραπεία με δαμπιγκατράνη και έναν αναστολέα P2Y12 σε σχέση με εκείνους που έλαβαν τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη, αναστολέα P2Y12 και ασπιρίνη. 69

Η μελέτη **ENTRUST-AF PCI** εξέτασε την ασφάλεια του edoxaban σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του P2Y12 σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική. Η ENTRUST-AF PCI ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 18 χώρες. Οι ασθενείς είχαν κολπική μαρμαρυγή που απαιτούσε αντιπηκτική από του στόματος, ήταν ηλικίας άνω των 18 ετών και είχαν υποβληθεί σε επιτυχή αγγειοπλαστική λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Στους συμμετέχοντες δόθηκε το φάρμακο τις πρώτες 4 ώρες έως 5 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική και συνεχίστηκε η χορήγηση edoxaban σε δόση 60 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με έναν αναστολέα P2Y12 για 12 μήνες ενώ στην δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης K σε συνδυασμό με αναστολέα P2Y12 και ασπιρίνη για 1 έως 12 μήνες. Η δόση του edoxaban μειώθηκε στα 30 mg ανά ημέρα σε κάθαρση κρεατινίνης 15-50 mL / min, σωματικό βάρος ≤60 kg ή ταυτόχρονη χρήση ειδικών ισχυρών αναστολέων P-γλυκοπρωτεΐνης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας εντός 12 μηνών. Στην μελέτη συμμετείχαν 1506 ασθενείς. Στους 751 χορηγήθηκε edoxaban και στους 755 ανταγωνιστής της βιταμίνης K. Σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 17% στην πρώτη ομάδα και 20% στην δεύτερη. Αποδείχθηκε η μη κατωτερότητα όσον αφορά την αιμορραγία στην ομάδα του edoxaban σε σύγκριση με την ομάδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης K χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ισχαιμικά συμβάντα. 70

**Συμπερασματικά** καταλήγουμε πως σε ασθενείς με ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να γίνει εκτίμηση τόσο του αιμορραγικού όσο και του ισχαιμικού κινδύνου προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή. Αυτό που συστήνεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς που χρήζουν αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είναι η χορήγηση τριπλής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και από του στόματος αντιπηκτικό για ένα μηνά ανεξάρτητα από τον τύπο του στέντ ενώ για χρονικό διάστημα μέχρι και έξι μήνες συνίσταται σε εκείνους με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο συγκριτικά με τον αιμορραγικό. Αντίθετα εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλότερος από τον ισχαιμικό συνίσταται διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό. Σε ασθενείς με τριπλή αγωγή το θεραπευτικό εύρος του INR όταν χορηγείται ανταγωνιστής της βιταμίνης K θα

πρέπει να είναι > 65-70% ενώ όταν στην τριπλή αγωγή χορηγείται ριβαροξαμπάνη σε συνδυασμό με ασπιρίνη και / ή κλοπιδογρέλη προτιμάται η δόση των 15mg. Στην τριπλή αγωγή δεν ενδείκνυται η πρασουγρέλη ή η τικαγκρελόλη αλλά μόνο η κλοπιδογρέλη.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6**

### **ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ**

#### **6.1 ΦΥΛΟ**

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν διαφορές σε άνδρες και γυναίκες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του είδους και της διάρκειας της διπλής αντισταθμιστικής αγωγής. Στη μελέτη DAPT παρατηρήθηκε μικρότερο όφελος στην μείωση της θρόμβωσης του στέντ από την παρατεταμένη διπλή αντισταθμιστική θεραπεία στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Ωστόσο δεν υπήρχαν διαφορές στα τελικά σημεία MACCE ή αιμορραγίας. Επίσης στη μελέτη PEGASUS παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες ασθενείς είχαν μεγαλύτερο όφελος από την παρατεταμένη θεραπεία με ασπιρίνη και τικαγρελόρη σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη σχετικά με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο δεν υπήρχαν διαφορές στον καρδιαγγειακό θάνατο, στην εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου ή τα τελικά σημεία ασφαλείας ανάμεσα στα δυο φύλα.<sup>21</sup>

#### **6.2 ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η αντιθρομβωτική θεραπεία είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Αυτό συμβαίνει διότι οι ηλικιωμένοι λαμβάνουν ποικιλία φαρμάκων, έχουν πολλές συννοσηρότητες με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της αθηροθρομβωτικής νόσου είναι αυξημένος σε αυτή την κατηγορία ασθενών η αντιθρομβωτική θεραπεία είναι βασικής σημασίας ωστόσο αντισταθμίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Έχει αμφισβητηθεί ιδιαίτερα η χορήγηση της βέλτιστης αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ηλικιωμένους καθώς υπάρχουν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την θεραπεία όπως η νεφρική λειτουργία, ο ηπατικός μεταβολισμός η κατανομή μάζας σώματος καθώς και πιο ειδικό παράγοντες που σχετίζονται με την θρόμβωση και την αιμόσταση όπως η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και οι διαταραχές της πήξης. Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για αυτήν την κατηγορία καθώς απουσιάζουν ειδικές μελέτες που να έχουν διεξήχθη σε ηλικιωμένους, οι οποίοι συχνά αποκλείονταν από πολλές μελέτες. Είναι απαραίτητοι νέοι ασφαλέστεροι αντιθρομβωτικοί παράγοντες για αυτήν την κατηγορία ασθενών και απαιτούνται ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους που να αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διάφορων σχημάτων αντιθρομβωτικής θεραπείας. 71

Πρόσφατα, το 2019, δημοσιεύτηκε μια μελέτη η POPULARAGE στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς ηλικίας  $\geq 70$  ετών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε κλοπιδογρέλη έναντι έναντι τικαγκρελόρης ή πρασουγρέλης για 12 μήνες. Τα τελικά σημεία ασφάλειας που αφορούσαν μείζων ή ελάσσων αιμορραγία εμφανίστηκαν σε ποσοστό 17,6% της ομάδας κλοπιδογρέλης και 23,1% στην ομάδα τικαγκρελόρης / πρασουγρέλης ενώ τα τελικά σημεία κλινικού οφέλους όπως θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μείζων και ελάσσων αιμορραγία εμφανίστηκαν στο 27,3% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 30,7% στην ομάδα τικαγκρελόρης / πρασουγρέλης.<sup>72</sup>

**Συμπερασματικά** στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε πως στους ηλικιωμένους ασθενείς  $\geq 70$  ετών που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST η μακροχρόνια θεραπεία με κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με λιγότερα επεισόδια μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας και λιγότερες θανατηφόρες αιμορραγίες συγκριτικά με πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y12 όπως η τικαγκρελόρη ή η πρασουγρέλη.

### 6.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη που εμφανίζουν στεφανιαία νόσο έχουν χειρότερη πρόγνωση με αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα ισχαιμικά συμβάντα ενώ σημαντικό ρόλο παίζει η υπερδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Στη μελέτη CURE, οι ασθενείς με διαβήτη είχαν παρόμοιο όφελος από την προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη σε σύγκριση με την μονοθεραπεία.<sup>55</sup> Στην μελέτη TRITON-TIMI 38 δεν υπήρξε μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με μη διαβητικούς στα πρωτογενή τελικά σημεία όπως επίσης και στην μελέτη PLATO.<sup>14,16</sup> Επομένως δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία διαβήτη επηρεάζει τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή του αναστολέα P2Y12. Σχετικά με τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η μελέτη DAPT παρατήρησε μια ελαφρώς χαμηλότερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με διαβήτη συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ενώ στη μελέτη PEGASUS δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.<sup>21</sup>

**Συμπερασματικά** λοιπόν οι μελέτες έδειξαν πως ο σακχαρώδης διαβήτη δεν πρέπει να είναι ο μόνος παράγοντας που θα μας καθοδηγήσει σχετικά με το είδος και την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής.

### 6.4 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ

Οι ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων σε συνδυασμό με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν πολύ πιο αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο καθώς και αυξημένη θνησιμότητα.<sup>73</sup> Στην μελέτη CHARISMA όπου

συμπεριλήφθησαν 3096 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια η διπλή αντιαιμοπεταλιακή οδήγησε σε χαμηλότερο ποσοστό εμφράγματος και νοσηλείας λόγω ισχαιμικών συμβάντων χωρίς να υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων σε μέτρια, σοβαρή ή θανατηφόρα αιμορραγία, αλλά υπήρξε μια αύξηση στη μικρή αιμορραγία στην ομάδα της διπλής αγωγής. 74

Η μελέτη PEGASUS εξέτασε μια υποομάδα 1143 ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων και διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος είχαν κατά 60% αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο σε σχέση με ασθενείς χωρίς περιφερική αγγειοπάθεια. Αυτός ο αυξημένος ισχαιμικός κίνδυνος μειώθηκε κατά 5,2% στα 3 χρόνια με χορήγηση τικαγκρελόρης 60 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ενώ παρατηρήθηκε μείωση και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Συμπερασματικά η θεραπεία με τικαγκρελόρη έναντι εικονικού φαρμάκου μείωσε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών των κάτω άκρων, τα ισχαιμικά συμβάντα και την θνησιμότητα. Η παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια συγκριτικά με την βραχεία οδήγησε σε μείωση της θρόμβωσης του στέντ και μείωση της θνησιμότητας.75

#### 6.5 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ

Οι ασθενείς με σύμπλοκες αγγειοπλαστικές είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια. Σύμπλοκη αγγειοπλαστική ορίζεται ως η εμφύτευση τουλάχιστον τριών στέντ, η θεραπευτική αντιμετώπιση τουλάχιστον τριών βλαβών, οι βλάβες διχασμού με δυο εμφυτευμένα στέντ, τα συνολικού μήκος στέντ > 60 mm και η χρόνια ολική απόφραξη ως βλάβη στόχου. Σε μια μετα-ανάλυση από έξι τυχαιοποιημένες μελέτες 9577 ασθενών μετά από τοποθέτηση στέντ συγκρίθηκε η παρατεταμένη >12 μήνες διπλή αγωγή με την βραχεία <6 μήνες και παρατηρήθηκε μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων με την παρατεταμένη θεραπεία στην ομάδα των σύμπλοκων αγγειοπλαστικών.76

#### 6.6 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΟΥ ΣΤΕΝΤ

Ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι εκείνοι με θρόμβωση του στέντ καθώς μελέτες έδειξαν πως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής. Μια μελέτη των Armstrong et al από πέντε νοσοκομεία από το 2005 έως το 2013 εξέτασε ασθενείς με θρόμβωση του στέντ. Από τους 221 ασθενείς μετά από παρακολούθηση 3,3 ετών, οι 29 εμφάνισαν επιβεβαιωμένη ή πιθανή θρόμβωση του στέντ, ενώ οι 19 εμφάνισαν επιβεβαιωμένη και αγγειογραφικά θρόμβωση του στέντ. Ο αθροιστικός κίνδυνος στην πρώτη ομάδα ήταν 16% στο πρώτο έτος και 24% στα 5 χρόνια ενώ στην δεύτερη 11% στο πρώτο έτος και 20% στα 5 χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τον υψηλό κίνδυνο υποτροπής θρόμβωσης του στέντ μετά από μια πρώτη θρόμβωση. Επίσης παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος τους πρώτους μήνες μετά το πρώτο συμβάν και ότι δεν μειώνεται



εντελώς με την πάροδο του χρόνου. Η πρασουγγρέλη και η τικαγκρελόρη φάνηκε να σχετίζονται με σημαντική μείωση της θρόμβωσης του στέντ σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Ως εκ τούτου, η χρήση της κλοπιδογρέλης μετά από θρόμβωση στέντ δεν μπορεί να θεωρηθεί ως αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Λαμβάνοντας υπόψη τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο υποτροπής μετά την πρώτη θρόμβωση είναι απαραίτητη η παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε αυτό τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.<sup>77</sup>

**Συμπερασματικά** η αντιθρομβωτική αγωγή , τόσο το είδος όσο και η διάρκεια, δεν διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών, διαβητικών ή μη, ωστόσο είναι απαραίτητη η παρατεταμένη αγωγή >12 μηνών σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι ασθενείς με θρόμβωση του στέντ, περιφερική αγγειοπάθεια και σύμπλοκες αγγειοπλαστικές.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7**

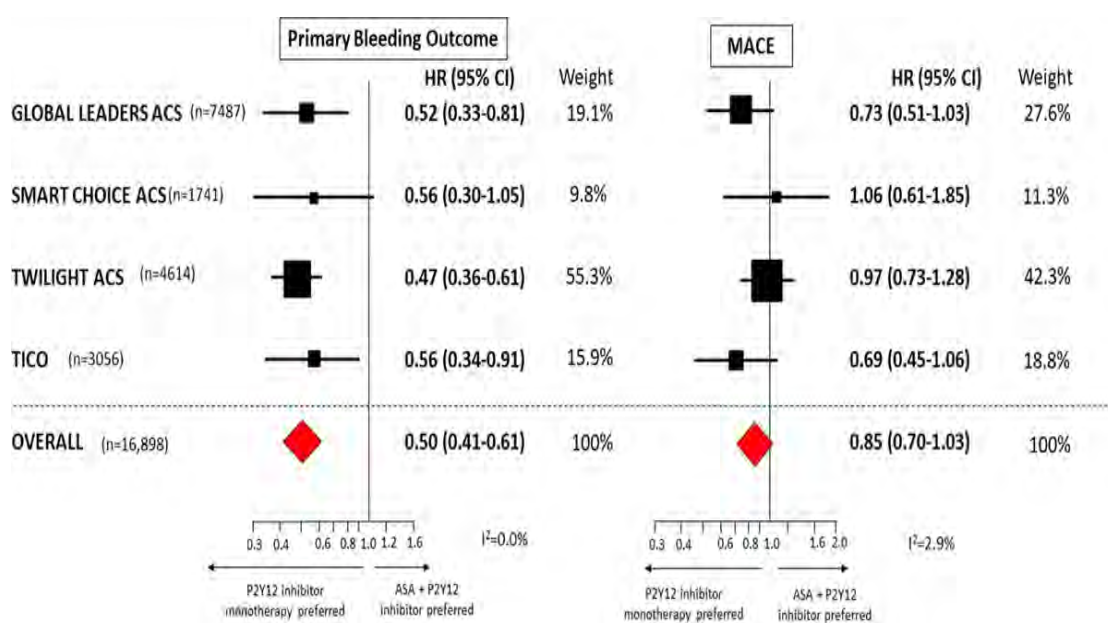
### **ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την μονοθεραπεία με έναν αναστολέα P2Y12 μετά από μια βραχεία περίοδο διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με σκοπό την μείωση του αιμορραγικού κινδύνου . Η μελέτη **TWILIGHT** εξέτασε την μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική συγκριτικά με την διπλή αγωγή με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη σε σχέση με την εμφάνιση αιμορραγίας ή ισχαιμικού συμβάντος σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο . Μετά από μια βραχεία θεραπεία 3 μηνών με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη οι ασθενείς που δεν είχαν σοβαρό αιμορραγικό συμβάν ή ισχαιμικό επεισόδιο συνέχισαν να λαμβάνουν είτε τικαγκρελόρη ως μονοθεραπεία είτε τικαγκρελόρη και ασπιρίνη για 1 έτος. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν αιμορραγία ενώ αξιολογήθηκε το σύνθετο τελικό σημείο που αφορούσε θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην μελέτη εισήχθησαν 9006 ασθενείς και 7119 τυχαιοποιήθηκαν μετά από 3 μήνες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επιτυχημένη αγγειοπλαστική με DES και έπρεπε να έχουν τουλάχιστον ένα επιπλέον κλινικό χαρακτηριστικό και ένα αγγειογραφικό χαρακτηριστικό ώστε να είναι υψηλού κινδύνου για ισχαιμικά ή αιμορραγικά συμβάντα. Τα κλινικά κριτήρια ήταν ηλικία άνω των 65 ετών, το γυναικείο φύλο, η θετική τροπονίνη, αγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης υπό φαρμακευτική αγωγή και χρόνια νεφρική νόσο. Τα αγγειογραφικά κριτήρια περιελάμβαναν πολυαγγειακή νόσο, συνολικό μήκος στέντ άνω των 30 mm, θρόμβωση του αγγείου στόχου, βλάβες διχασμού που αντιμετωπίστηκαν με δύο στέντ, απόφραξη στελέχους ή εγγύς απόφραξη του προσθίου κατιόντα και ασβεστοποιημένη βλάβη του αγγείου στόχου που αντιμετωπίστηκε με αθηρεκτομή. Μετά από ένα έτος, η συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 4,0% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τικαγκρελόρη και εικονικό φάρμακο και 7,1% σε εκείνους που έλαβαν τικαγκρελόρη και ασπιρίνη. Η συχνότητα εμφάνισης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 3,9% και στις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου τόσο για ισχαιμία όσο και για αιμορραγία που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και ολοκλήρωσαν 3 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής η μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα αιμορραγίας συγκριτικά με την διπλή αγωγή με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη, χωρίς να εμφανίζει υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου.

Πρόσφατη **μεταανάλυση** που δημοσιεύτηκε τον Αύγουστο του **2020** μελέτησε την μονοθεραπεία με ένα αναστολέα P2Y12 μετά από βραχεία διάρκεια DAPT. Επιλέχθηκαν 24 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από 79.073 ασθενείς έως τον Σεπτέμβριο του 2019 και συγκρίθηκε η DAPT για λιγότερο από 6 μήνες ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή έναν αναστολέα P2Y12, DAPT για 12 μήνες και παρατεταμένη διάρκεια > 12 μηνών DAPT μετά PCI με DES. Τα βασικά τελικά σημεία ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η μείζων αιμορραγία.

Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση DES η παρατεταμένη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ήταν αποτελεσματική στη μείωση της εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ενώ οδήγησε σε αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων. Η βραχεία χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και στη συνέχεια χορήγηση ενός αναστολέα P2Y12 ως μονοθεραπεία συσχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων χωρίς να παρατηρείται αύξηση των ισχαιμικών συμβάντων συγκριτικά με την διπλή αγωγή για 12 μήνες όχι όμως με την παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε σύγκριση με 12μηνη DAPT το καθαρό κλινικό όφελος φαίνεται να ευνοεί την βραχεία θεραπεία με DAPT ακολουθούμενη από τη μονοθεραπεία με έναν αναστολέα P2Y12 σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού και υψηλού ισχαιμικού κινδύνου. Ωστόσο, η παρατεταμένη χορήγηση DAPT σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή με υψηλότερο ισχαιμικό κίνδυνο εξακολουθεί να δικαιολογείται σε ασθενείς που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η DAPT για ένα μήνα ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με έναν αναστολέα P2Y12 ήταν ανώτερη από την DAPT τριών μηνών ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη στον περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου.



Circulation. 2020;142:538–545

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8**

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η στεφανιαία νόσος όπως χαρακτηρίζεται η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών έχει ως επιπλοκή την αθηροθρόμβωση που προκαλείται από την ρήξη μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και την δημιουργία θρόμβου. Σύμφωνα με στατιστικές αποτελεί την πρώτη αίτια θανάτου παγκοσμίως. Η θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών προκαλείται από την ενεργοποίηση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων, γι αυτό και η χορήγηση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι πολύ σημαντική με στόχο πάντα την διατήρηση μιας ισορροπίας μεταξύ της πρόληψης των ισχαιμικών συμβάντων και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.

Τα κυριότερα αντιθρομβωτικά φάρμακα που χορηγούνται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι η ασπιρίνη η οποία έχει καθιερωθεί ως ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας δευτερογενούς πρόληψης και οι αναστολείς P2Y12 στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η **κλοπιδογρέλη**, η **πρασουγρέλη** και η **τικαγκρελόρη** ενώ σημαντικό ρόλο στην αντιθρομβωτική αγωγή παίζουν και τα αντιπηκτικά κυρίως σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για την χορήγηση τους καθώς τροποποιούν το είδος της χορηγούμενης αντιθρομβωτικής θεραπείας.

Βάση των μελετών που αναφέρονται στην παρούσα εργασία είναι απαραίτητο να εξατομικεύσουμε το είδος και την διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης εκτιμώντας πάντα τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενούς.

Έτσι λοιπόν η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με **σταθερή στεφανιαία νόσο** και αγγειοπλαστική θα πρέπει να περιλαμβάνει ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τουλάχιστον 6 μήνες ανεξάρτητα από τον τύπο στέντ που χρησιμοποιείται εκτός από τα βιοαπορροφήσιμα στέντ όπου η αγωγή χορηγείται για 12 μήνες. Σε περίπτωση αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου βάση των ειδικών σκορ η χορήγηση διπλής αγωγής μπορεί να περιοριστεί στους 3 μήνες ενώ υπάρχει σκέψη βάση νεότερων μελετών για χορήγηση διπλής αγωγής >6 μήνες έως και 30 σε περίπτωση χαμηλού αιμορραγικού και αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου.

Ασθενείς με **οξύ στεφανιαίο σύνδρομο** που έχουν υποβληθεί σε **αγγειοπλαστική** συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη (κατά προτίμηση) και εναλλακτικά κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη για 12 μήνες εκτός από τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου στους οποίους συστήνεται διπλή αγωγή για 6 μήνες. Διπλή αγωγή πέραν των 12 μηνών συστήνεται εφόσον δεν υπάρχουν αιμορραγικές επιπλοκές σε αυτό το διάστημα, υπάρχει χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος βάση των ειδικών σκορ καθώς και σε ασθενείς με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο δηλαδή ηλικίας άνω των 50 ετών οι οποίοι έχουν

τουλάχιστον έναν η περισσότερα από τα εξής: ηλικίας άνω των 65, σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή, ένα δεύτερο προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στους οποίους διενεργείται **αορτοστεφανιαία παράκαμψη** συνίσταται επανέναρξη άμεσα μετεγχειρητικά βάση και του αιμορραγικού κινδύνου και συνέχιση της αγωγής για 12 μήνες εκτός από τους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (π.χ. PRECISE-DAPT > \_25) όπου θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα P2Y12 στους 6 μήνες. Παρατεταμένη διπλή αγωγή περισσότερο από 12 έως κα 36 μήνες συστήνεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές. Αντίθετα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν κάποιο όφελος από την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Σε ασθενείς με **οξύ στεφανιαίο σύνδρομο** που αντιμετωπίζονται **φαρμακευτικά** συστήνεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόλη ή εναλλακτικά με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη για τουλάχιστον 12 μήνες όταν δεν είναι υψηλός ο αιμορραγικός κίνδυνος ενώ παρατεταμένη αγωγή πέραν του έτους όταν δεν υπάρχουν αιμορραγικές επιπλοκές. Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (PRECISE-DAPT score >\_25) συστήνεται η διπλή αγωγή για τουλάχιστον ένα μηνά.

Σε ασθενείς με **ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή** που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική θα πρέπει να γίνει εκτίμηση τόσο του αιμορραγικού όσο και του ισχαιμικού κινδύνου με την βοήθεια των ειδικών σκορ προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή. Συστήνεται η χορήγηση τριπλής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και από του στόματος αντιπηκτικό για ένα μηνά ανεξάρτητα από τον τύπο του στέντ ενώ για χρονικό διάστημα μέχρι και έξι μήνες συνίσταται σε εκείνους με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο συγκριτικά με τον αιμορραγικό. Αντίθετα εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλότερος από τον ισχαιμικό συνίσταται διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό. Στην τριπλή αγωγή προτιμάται η δόση των 15mg όταν χορηγείται ριβαροξαμπάνη σε συνδυασμό με ασπιρίνη και / ή κλοπιδογρέλη ενώ δεν ενδείκνυται η πρασουγρέλη ή η τικαγκρελόλη αλλά μόνο η κλοπιδογρέλη.

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί και σε **ειδικές ομάδες πληθυσμού** όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια, με σύμπλοκες αγγειοπλαστικές καθώς και εκείνοι με ιστορικό θρόμβωσης του στέντ. Στους ηλικιωμένους λόγω του αυξημένου κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές προτιμάται η χορήγηση κλοπιδογρέλης συγκριτικά με άλλες θειενοπυριδίνες ενώ οι υπόλοιπες κατηγορίες ασθενών θεωρούνται εξ ορισμού υψηλού ισχαιμικού κινδύνου και προτιμάται η χορήγηση τικαγκρελόλης ή

πρασουγρέλης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη καθώς και η παρατεταμένη χορήγηση αγωγής πέραν του έτους.

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν την χορήγηση βραχείας διάρκειας DAPT έως και ένα μήνα σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES ακολουθούμενη από την μονοθεραπεία με έναν αναστολέα P2Y12 σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού και υψηλού ισχαιμικού κινδύνου. Η συγκεκριμένη στρατηγική αντιμετώπισης οδήγησε σε μειωμένα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων χωρίς να παρατηρείται αύξηση των ισχαιμικών συμβάντων συγκριτικά με την διπλή αγωγή για 12 μήνες όχι όμως με την παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9**

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007;91:537-52; ix.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2929.
3. Griffin, Brian P Manual of Cardiovascular Medicine, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Preventive Medicine, p 693-729 Ramrakha P, Hill J. Oxford Handbook of Cardiology, 2nd Edition Oxford University Press, 2012, p 212-250.
4. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. Luis H Arroyo Richard T Lee et al. *Cardiovascular Research*, Volume 41, Issue 2, 1 February 1999, Pages 369–375.
5. STABLE AND UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: PLAQUE BIOLOGY IN RELATION TO ACUTE EVENTS Allard C. van der Wal and Anton E. Becker. *Advanced Imaging in Coronary Artery Disease* 1998.
6. 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;363:930942.
7. 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;324:7186.
8. 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;373:18491860.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769779
10. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. 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;35:209215.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:13291339.
12. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:3240
13. . Agewall S, Cattaneo M, Collet JP et al. 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;34:17081713, 1713a1713b.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:20012015.
15. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:12971309
16. . Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO

- Investigators, Freij A, Thorse ´n M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:10451057.
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA 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;39:213260.
18. Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F, Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatini MS. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:11451154.
19. 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;56:185193.
20. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Arnaud W. van ´t Hof, M.D., Ph.D., Frédéric Lapostolle et al, for the ATLANTIC Investigators, *n engl j med* 371;11 nejm.org september 11, 2014.
21. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54 Marc P. Bonaca1\*, Deepak L. Bhatt1, P. Gabriel Steg2 et al. *European Heart Journal* (2016) 37, 1133–1142 doi:10.1093/eurheartj/ehv531.
22. . Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699708.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.
24. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:13191330.
25. Ohman EM, Roe MT, Steg PG 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;389:17991808.
26. 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. *Eur Heart J* 2016;37:28932962.
27. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, 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). *Europace* 2019;21:192193.
28. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162–168.
29. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L, DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211–2221.



30. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714–1722.
31. Costa F, van Klaveren D, James S et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025–1034.
32. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
33. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
34. Costa F, Vranckx P, Leonardi S et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY.
35. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777–786.
36. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086–2097.
37. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–1263.
38. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–1348.
39. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. OPTIMIZE Trial investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–2522
40. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drugeluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385:2371–2382.
41. Mauri L, Yeh RW, Kereiakes DJ. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2015;372:1373–1374.
42. Lee CW, Ahn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:304–312.
43. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577–1585.
44. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1116–1139

45. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J* 2013;34:909–919.
46. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ et al. DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:138–147.
47. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298–1310.
48. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG et al., DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211–2221
49. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
50. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390–399.
51. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrí M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038–2047.
52. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airoldi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805–815.
53. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034–1043.
54. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
55. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, Latter DA, Ruel M, Gupta M, Yanagawa B, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* 2015;15:112.
56. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;28:109–116
57. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962
58. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;115:376–385

59. Myles PS, Smith JA, Forbes A et al. Atacas Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;374:728–737.
60. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER et al. the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986–1990.
61. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–1441.
62. Barnes GD, Gu X, Haymart B et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res* 2014;134:294–299.
63. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2199–2204.
64. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302–2311.
65. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. WOEST Study 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;381:1107–1115
66. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.
67. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J 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;65:1619–1629
68. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
69. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D. et al. *n engl j med* 377;16 nejm.org October 19, 2017.
70. ENTRUST-AF PCI #ESCCongress Vranckx P, et al. *Lancet* 2019;Sep 3:[Epub]
71. Antithrombotic Therapy in the Elderly Davide Capodanno, MD, Dominick J. Angiolillo, MD, PHD Jacksonville, Florida. 2010 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/\$36.00 Published by Elsevier Inc.
72. POPular AGE. Presented by Dr. Marieke Gimbel at ESC Congress 2019
73. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206.
74. 244. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192–201
75. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–2728.
76. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851–1864.

77. Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, Lim W, Yeo KK, Waldo SW, Patel M, Reeves R, MacGregor JS, Low RI, Shunk KA, Mahmud E, Rogers JH. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1105–1113.