

Σακχαρώδης Διαβήτης και Αντιθρομβωτική αγωγή



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Σακχαρώδης Διαβήτης και Αντιθρομβωτική αγωγή"

υπό

Αϊδίνης Ανδρέας

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Ι. Σκουλαρίγκης (Κ. Παππάς)

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ι. Σκουλαρίγκης
2. Γ. Γιαμούζης
3. Κ. Παππάς

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Ματσάγκας

Περιεχόμενα

Περίληψη	8
Abstract.....	9
Κατάλογος Εικόνων	10
Εισαγωγή.....	12
Σακχαρώδης διαβήτης.....	12
Το θρομβωτικό περιβάλλον στον διαβήτη.....	14
Αντιθρομβωτικοί στόχοι	17
Ασπιρίνη.....	17
Ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y12 του ADP.....	17
Άλλες αντιθρομβωτικές θεραπείες.....	17
Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για την πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔΤ2.....	19
Δευτερογενής πρόληψη σε περίπτωση απουσίας κολπικών ταχυαρρυθμιών.....	21
Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από οξεία στεφανιαία επεισόδια	21
Ασπιρίνη	21
Αναστολείς P2Y12	21
Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GP lib/IIIa).....	22
Χορήγηση χαμηλής δόσης από του στόματος αντιπηκτικών μη VKA από του στόματος (NOAC).....	23
Μακροχρόνια θεραπεία για την αιμοπεταλιακή θεραπεία και την για δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων.....	24
Αντιθρομβωτική θεραπεία παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.....	26
Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με KM	27
Περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ)	28
Ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος.....	28
Συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος	28

Μετά την επαναγγείωση	29
Θεραπεία ατόμων με ΑΕΕ	31
Μετά από οξεία γεγονότα	31
Δευτερογενής πρόληψη μη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού	32
Πρόληψη εγκεφαλικού σε συνδυασμό με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	32
Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις.....	34
Βιβλιογραφία.....	35

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“DIABETES MELLITUS AND ANTITHROMBOTIC TREATMENT”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με έχουν στηρίξει στην προσπάθειά μου για πνευματική καλλιέργεια και κυρίως τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Μιλτιάδη Ματσάγκα,

Σακχαρώδης Διαβήτης και Αντιθρομβωτική αγωγή

Αυτή η σελίδα μένει σκόπιμα κενή

Περίληψη

Στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την βασική και πρώτη αιτία θανάτου τους λόγω πολυοργανικής δυσλειτουργίας και ανεπαρκιών που δημιουργούνται. Συν αυτώ η πρόωρη και επιθετική αθηροσκληρωτική νόσος, σε συνδυασμό με το ενισχυμένο θρομβωτικό περιβάλλον, συμβάλλουν στην εμφάνιση υψηλού αγγειακού κίνδυνου στα άτομα αυτά. Το περιβάλλον τούτο, οφείλεται αφενός στην αυξημένη δραστηριότητα που έχουν τα αιμοπετάλια και αφετέρου στην εξασθενημένη ινωδόλυση των ποιοτικών και ποσοτικών αλλαγών των παραγόντων πήξης.

Οι στρατηγικές, ωστόσο, για τη διαχείριση της μείωσης του κινδύνου θρόμβωσης είναι περίπου κοινές για άτομα χωρίς και με ΣΔ. Η παρούσα εργασία εστιάζει στα πιο πρόσφατα ευρήματα αναφορικά με την αντιθρομβωτική αντιμετώπιση του ΣΔ. Παρουσιάζεται ο ρόλος που διατηρεί η πρωτογενής αγγειακή πρόληψη καθώς και οι επιλογές δευτερογενούς πρόληψης μετά από ισχαιμικά συμβάντα σε ποικίλα κλινικά σενάρια όπως οι στεφανιαίες, οι εγκεφαλοαγγειακές και οι περιφερικές αρτηριακές παθήσεις.

Ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακούς παραγόντες διερευνά την άμεση και μακροπρόθεσμη φάση, περιεχομένης της αντιμετώπισης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και φλεβοκομβικό ρυθμό. Επιπλέον στην εργασία επισημαίνονται και οι δυσκολίες στην προσαρμογή της θεραπείας της εκάστοτε περίπτωσης και ο μεταβλητός αθηροθρομβωτικός κίνδυνος, που είναι διαφορετικός σε κάθε άτομο, συνυπολογιζομένου του κινδύνου που έχει καθένας τους εξαιτίας της διάρκειας της νόσου, της ηλικίας, των επιπλοκών που τυχόν υπάρχουν και της προδιάθεσης αιμορραγικών συμβάντων. Αυτή η επισκόπηση επιδιώκει να αποτελέσει έναν χρήσιμο οδηγό για την καλύτερη αντιθρομβωτική διαχείριση ασθενών με ΣΔ και να εντοπίσει κενά της έως τώρα έρευνας που θα καλυφθούν σε μελλοντικές έρευνες, στοχεύοντας εν τέλει στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων στα άτομα αυτά.

Abstract

Cardiovascular disease remains the leading cause of mortality in people with diabetes mellitus (DM) and also results in significant morbidity. Early and more aggressive atherosclerotic disease, combined with an enhanced thrombotic environment, contributes to the high vascular risk in people with DM. This prothrombotic environment is due to increased platelet activity along with impaired fibrinolysis secondary to quantitative and qualitative changes in coagulation factors.

However, management strategies to reduce the risk of thrombosis remain largely similar in people with and without DM. The current review covers the latest in the field of antithrombotic management in ED. The role of primary vascular prevention is discussed along with options for secondary prevention after an ischemic event in different clinical scenarios including coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease.

Combinations of antiplatelet therapy as well as the combination of antiplatelet and anticoagulant agents are being considered both in the acute phase and in the long term, including the management of those in sinus rhythm and those with atrial fibrillation. The difficulties of tailoring treatment according to the variable atherothrombotic risk in different individuals are highlighted, in addition to the varying risk within an individual due to the duration of DM, the presence of complications, and the predisposition to bleeding events. This review aims to provide an up-to-date guide to the antithrombotic management of people with DM and highlights gaps in knowledge that represent areas for future research aimed at improving clinical outcome in this high-risk population.

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Ο διαβήτης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με επακόλουθη μείωση της έκφρασης/απελευθέρωσης μορίων που μπορεί να μειώσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβων. Ο διαβήτης σχετίζεται με μεγαλύτερη αφθονία αναστολέων ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tPA) καθώς και αναστολέων ινωδόλυσης που ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη. Πηγή: [8]..... 13

Εικόνα 2. Α) Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη με $>_1$ βλάβη οργάνου ή $>_3$ κύριους παράγοντες κινδύνου ή οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου και $>_10$ χρόνια διάρκειας νόσου χωρίς βλάβη οργάνων. Β) Διάχυτη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: σακχαρώδη διαβήτη που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή, υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου, PAD ή χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: [13] 23

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ εφ'εξής) είναι χρόνια νόσημα με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παρά τις σημαντικές προόδους στην θεραπευτική αγωγή.

Στον ΣΔ παρατηρείται υπερπηκτικότητα του αίματος που οφείλεται αφ'ενός μεν στην υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (ΑΜΠΤ) αφετέρου δε, στην διαταραχή των ενδογενών ινωδολυτικών μηχανισμών.

Οι μέχρι σήμερα θεραπευτικές στρατηγικές όσον αφορά τη βελτίωση της αγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ εστιάζονται στην επαναγγείωση των αθηροθρομβωτικών αποφράξεων όπου και όταν είναι εφικτό με την παράλληλη εισαγωγή αντιθρομβωτικής θεραπείας, συχνά με αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα. Συνδυαστικά και συνήθως ταυτόχρονα, χορηγείται θεραπεία που στοχεύει στην πολυπαραγοντική αντιμετώπιση της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και κυρίως της δυσγλυκαιμίας ώστε να περιοριστεί η εξέλιξη τόσο της μικρο- όσο και της μακρο-αγγειοπάθειας.

Σε αυτή τη μελέτη, εξετάστηκαν μέθοδοι αντιθρομβωτικής θεραπείας για πρωτογενή πρόληψη, οξεία αγγειακά συμβάντα και δευτερογενή πρόληψη στεφανιαίας νόσου (CHD), εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Παράλληλα, αξιολογήθηκε η ασφάλεια της θεραπευτικής αγωγής σε όλες τις παραπάνω καταστάσεις.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο ΣΔ είναι μία μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης [12]. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία και πολυφαγία [2]. Χωρίς θεραπευτική αγωγή, ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει οξείες επιπλοκές όπως η διαβητική κετοξέωση και το υπεροσμωτικό μη κετωτικό κώμα [3]. Σοβαρές μακροχρόνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια, τα ΑΕΕ, την χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), την περιφερική αρτηριακή

νόσο(ΠΑΝ) και τις εκδηλώσεις της περιφερικής νευροπάθειας και της αμφιβληστροειδοπάθειας [2] [5].

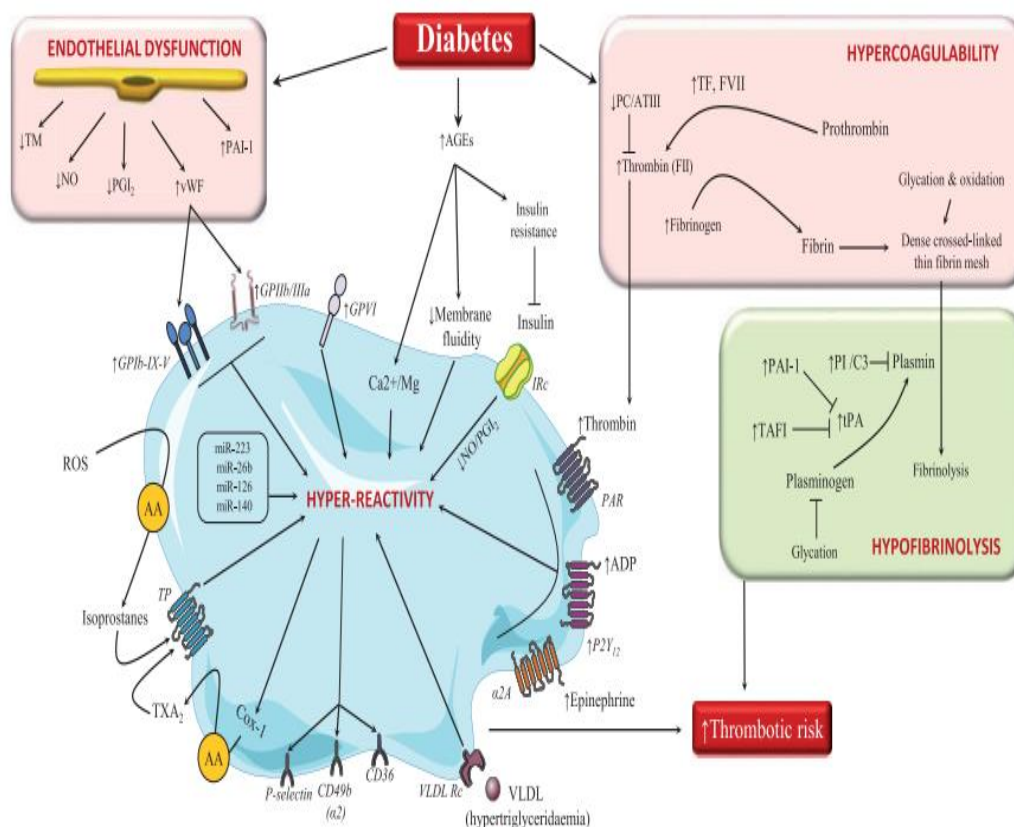
Στον ΣΔ Τύπου2 παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη [2]. Είναι πιο συχνός σε ενήλικα άτομα [8] και η κληρονομικότητα, η παχυσαρκία και η αρνητική εικόνα σώματος θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για ΣΔ Τύπου2. [2].

Επιπλέον, η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 αργότερα στη ζωή, αυξάνεται για τις γυναίκες που έπαθαν ΣΔ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. [1].

Οι επιδημιολογικές στατιστικές δείχνουν ότι υπήρχαν 463 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔ παγκοσμίως το 2019 (8,8% του ενήλικου πληθυσμού), με το ΣΔ Τύπου2 να αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων (σχεδόν 90%), με ποσοστά παρόμοια τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες [4]. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, ο ΣΔ διπλασιάζει την πιθανότητα να πεθάνει κάποιος πρόωρα [2]. Ο ΣΔ Τύπου2 ήταν η έβδομη μεγαλύτερη αιτία θνησιμότητας το 2019 με εκτιμώμενα 4,2 εκατομμύρια θανάτους σε παγκόσμιο επίπεδο αποδιδόμενοι κυρίως σε καρδιαγγειακά προβλήματα [5] [6].

Το θρομβωτικό περιβάλλον στον διαβήτη

Οι ασθενείς με ΣΔ Τύπου2 είναι πιο ευάλωτοι σε εμφάνιση φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης [7]. Πολλαπλές παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας, της επίμονης φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και ποικίλες μεταβολικές καταστάσεις, μειώνοντας τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και αυξάνοντας την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, είναι χαρακτηριστικά του ΣΔ Τύπου2. (Εικόνα 1) [4].



Εικόνα 1. Ο διαβήτης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με επακόλουθη μείωση της έκφρασης/απελευθέρωσης μορίων που μπορεί να μειώσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβων. Ο διαβήτης σχετίζεται με μεγαλύτερη αφθονία αναστολέων ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tPA) καθώς και αναστολέων ινωδόλυσης που ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη. Πηγή: [8]

Όσον αφορά τη λειτουργικότητα των ΑΜΠΤ, η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με υψηλότερη έκφραση των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανόμενων των γλυκοπρωτεϊνών GPIIb/IIIa και P2Y₁₂, με τη διαταραχή στη λειτουργικότητα ΑΜΠΤ λόγω αυξημένης γλυκοζυλίωσης, την υψηλότερη σύνθεση θρομβοξάνης Α₂ (TXA₂) με αποτέλεσμα τους αυξημένους δείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων [10–12]. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το DM διεγείρει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυξάνει την ενεργοποίηση των υποδοχέων (Εικόνα 1) [9-14].

Στους ασθενείς με ΣΔ Τύπου 2 παρατηρείται επίσης μειωμένη δραστηριότητα της προστακυκλίνης, του μονοξειδίου του αζώτου και της ινσουλίνης [15-17], που ανταγωνίζονται την ενεργοποίηση των ΑΜΠΤ, προκαλώντας χάλαση στο αγγειακό τοίχωμα [19]. Επιπλέον στους ασθενείς με ΣΔ Τύπου 2 παρατηρείται ότι τα ΑΜΠΤ είναι περισσότερο ευαίσθητα στην επινεφρίνη, τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και τη θρομβίνη, ουσίες που είναι ισχυροί αγωνιστές των ΑΜΠΤ. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με ΣΔ Τύπου 2, έχουν ταχύτερη παραγωγή και είσοδο στην κυκλοφορία νεαρών και άρα περισσότερο δραστικών ΑΜΠΤ τα οποία εκφράζουν στην επιφάνειά τους την φωσφατυδιλοσερίνη η οποία προάγει, την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και του καταρράκτη της πήξης [21,22].

Ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης επηρεάζεται επίσης από άλλες μεταβολικές διαταραχές, που σχετίζονται ή συνυπάρχουν με το ΣΔ Τύπου 2, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η συστηματική φλεγμονή [6,24]. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), η ιντερλευκίνη (IL)-1 και η ιντερλευκίνη (IL)-6, καθώς και η ρ-σελεκτίνη που λειτουργεί ως μόριο κυτταρικής προσκόλλησης, αυξάνουν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και την πιθανότητα θρόμβωσης.

Αλλά και στον καταρράκτη της πήξης και στην διαδικασία της ινωδόλυσης σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου 2 παρατηρούνται διαταραχές που προάγουν τη θρόμβωση και αναστηλώνουν την ινωδόλυση. Τέτοιες διαταραχές είναι η αύξηση των επιπέδων του ιστικού παράγοντα, της προθρομβίνης, του παράγοντα VII και του ινωδογόνου (Εικόνα 1) [27]. Εκτός από της διαταραχή

της ινωδολυτικής δραστηριότητας οι ασθενείς με ΣΔ Τύπου2 εμφανίζουν και ποιοτικές διαταραχές στο ινώδες που το καθιστά ανθεκτικό στην ινωδόλυση [6, 26].

Αντιθρομβωτικοί στόχοι

Οι δύο κύριοι στόχοι της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι η μείωση της θρομβωξάνης A2 που οδηγεί στην ενεργοποίηση των ΑΜΠΤ και η αναστολή της δράσης των υποδοχέων P2Y₁₂ του ADP.

Ασπιρίνη

Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης αναστέλλει μόνιμα το ένζυμο ΑΜΡΤ κυκλοοξυγενάση-1 (cox-1), καταφέροντας να εμποδίσει τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε ΤΧΑ₂ [15]. Λόγω σύντομης ημιζωής του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και αυξημένης παραγωγής ΑΜΠΤ που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ, ένα ποσοστό αυτών μπορεί να ξεφύγει από την 24ωρη αναστολή που αυτή προκαλεί, μόνο όμως σε ημερήσια χορήγηση.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y₁₂ του ADP

Το ADP αυξάνει την ενεργοποίηση ΑΜΠΤ και τη συσσώρευσή του στους υποδοχείς P2Y₁₂. Οι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς του P2Y₁₂ χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: φάρμακα που δεν περιέχουν θειενοπυριδίνη όπως η τικαγρελόρη και η τικλοπιδίνη, και φάρμακα που περιέχουν, όπως η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη. Οι θειενοπυριδίνες πρέπει να μετατραπούν σε ενεργό μεταβολίτη με μη αναστρέψιμη δράση. Λόγω της θρομβοκυτταρικής πορφύρας και της σοβαρής ουδετεροπενίας που προκαλεί, η τικλοπιδίνη δεν χρησιμοποιείται πλέον συχνά [18]. Η τικαγρελόρη δρα πιο γρήγορα και έχει αναστρέψιμες παρενέργειες. [2].

Άλλες αντιθρομβωτικές θεραπείες

Περισσότερο πρόσφατες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου2 αποτελούν οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες όπως το Vorapaxar. Τα νεώτερα φάρμακα dabigatran, rivaroxaban και edoxaban έχουν επίσης δοκιμασθεί. Οι σύγχρονες μέθοδοι για τον έλεγχο της δραστηριότητας της θρομβίνης περιλαμβάνουν το dabigatran (13), το οποίο αναστέλλει άμεσα τη λειτουργία των πρωτεϊνών και το vorapaxar (40), το οποίο μπλοκάρει τον υποδοχέα-1 που ενεργοποιείται από τη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Οι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα είναι μια άλλη κατηγορία από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs) που δεν είναι VKA (apixaban, rivaroxaban και edoxaban). [11].

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για ασθενείς με ΣΔ2 ως η κύρια μέθοδος πρόληψης ισχαιμικών συμβάντων

Η θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου2 συσχετίστηκε με μη σημαντική μείωση κινδύνου ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων (MACE), από 1,87% σε 1,63% ετησίως [αναλογία κινδύνου (HR) 0,88] σε μια ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση δεδομένων από δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης που αφορούσαν 95.000 άτομα (0,67–1,15)[16].

Αυτό το αποτέλεσμα ήταν ισοδύναμο με αυτό που εμφανίστηκε σε συμμετέχοντες χωρίς ΣΔ, όπου η ασπιρίνη μείωσε την ετήσια επίπτωση της MACE από 0,57% σε 0,51% παρά το γεγονός ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. [HR 0,88 (0,82-0,94) P= 0,0001] [42]. Τόσο στα ΣΔ Τύπου2 όσο και τα μη διαβητικά άτομα που έλαβαν ασπιρίνη παρατήρηθηκε αύξηση στην εξωκράνια αιμορραγία και κυρίως γαστρεντερική αιμορραγία (P= 0,20 για την ετερογένεια). [2].

Στη Μελέτη της Αρτηριακής Νόσου και της Προόδου του Διαβήτη (POPADAD) συμμετείχαν 1276 ασθενείς [44] και στην Ιαπωνική Μελέτη Πρωτογενούς Πρόληψης της Αθηροσκλήρωσης με Ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔ2 (JPAD) συμμετείχαν 2539 άτομα [43]. Ωστόσο, η συμμετοχή των ασθενών ήταν χαμηλή και τα αποτελέσματα ήταν αβέβαιο. 15.480 άτομα με ΣΔ χωρίς συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ASCEND και τους χορηγήθηκε 100 mg ασπιρίνης ημερησίως ή ένα εικονικό φάρμακο (placebo) [45]. Το 8,5% των συμμετεχόντων που λάμβαναν ασπιρίνη παρουσίασαν μείζονα αγγειακά συμβάντα, σε σύγκριση με το 9,6% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μείζονες αιμορραγίες, εμφανίστηκαν σε ποσοστό 4,1% των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και σε 3,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, χωρίς οι διαφορές στις θανατηφόρες ή τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες να ήταν

σημαντικές. Η πλειονότητα των αιμορραγιών εντοπιζόταν στο γαστρεντερικό σωλήνα [15].

Η μελέτη THEMIS εστιάζει στην αύξηση του αντισταθμιστικού σχήματος σε 19.220 ασθενείς με ΣΔ που είχαν κλινικά συστηματικά νοσήματα και έπαιρναν ήδη θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης αλλά δεν είχαν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) ή εγκεφαλικού. [7].

Σε μία μικροανάλυση 12 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που περιλάμβανε 34.227 ασθενείς φάνηκε ότι η ασπιρίνη μείωσε κατά 11% τα μείζονα συμβάματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ενώ τα άτομα που έπαιρναν ασπιρίνη συντικαγρελόρη είχαν μείωση στα αγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν μόνο ασπιρίνη, οι μείζονες αιμορραγίες και οι εγκεφαλικές αιμορραγίες αυξήθηκαν κατά 2,3 και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Η αναλογία NNT / NNH ήταν 1,48.

Ελλείψει αντενδείξεων, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν τη χορήγηση ασπιρίνης ως κύρια πρόληψη σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν περισσότερες από μία βλάβες στα όργανα-στόχους, περισσότερους από τρεις κύριους παράγοντες κινδύνου ή οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου και διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από δέκα χρόνια χωρίς βλάβη οργάνων. Ωστόσο, δεν πρέπει όλοι οι ασθενείς με ΣΔ να λαμβάνουν ασπιρίνη σε καθημερινή βάση. [1].

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), άλλους παράγοντες κινδύνου και εκτιμώμενο ετήσιο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων υψηλότερο ή ίσο με 1%, συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης.

Απουσία κολπικών ταχυαρρυθμιών, δευτερογενής προφύλαξη

Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από οξέα στεφανιαία επεισόδια

Σε άτομα με ΣΔ, οι συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη [3]. Αλλά φαίνεται ότι τα άτομα με ΣΔ έχουν αντιδραστικότητα και μειωμένη ευαισθησία ΑΜΠΤ στις θειενοπυριδίνες (αλλά όχι στην τικαγρελόρη)[5].

Ασπιρίνη

Προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης σε άτομα με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, όπως ακριβώς γίνεται και σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Το θεραπευτικό όφελος της ασπιρίνης δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε φαρμακοδυναμικές μελέτες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) [11]. (NCT02520921). Στην έρευνα CURRENT-OASIS 7 (23% είχε ΣΔ), οι υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης των 300-325 mg αντί των τυπικών 75-100 mg απέτυχαν να μειώσουν τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα μέσα στον επόμενο μήνα.

Αναστολείς P2Y12

Σε ασθενείς με ΣΔ, η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη προτιμώνται έναντι της κλοπιδογρέλης, η οποία έχει χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. Σύμφωνα με την μελέτη PLATO, τα άτομα με ΣΔ και χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) ωφελήθηκαν περισσότερο από την τικαγρελόρη σε

σύγκριση με την κλοπιδογρέλη [18]. Η τικαγρελόρη είναι πιο αποτελεσματική από την πρασουγρέλη στην αναστολή της λειτουργίας ΑΜΠΤ σε ασθενείς με διαβήτη, είτε λαμβάνουν είτε όχι ινσουλίνη [17]. Η πρασουγρέλη έναντι της τικαγρελόρης αποδείχθηκε ότι μειώνει μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνησιμότητα σε άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε μια διαφορετική πρόσφατη μελέτη ISAR-REACT 5 [19]. Αυτό το εύρημα δεν επαληθεύτηκε στην υποομάδα των ασθενών με ΣΔ.

Η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών ήταν παρόμοια στους ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη. Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, υπάρχει έλλειψη δεδομένων με νεότερους αναστολείς P2Y12. Η αποκλιμάκωση από πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη μπορεί να είναι ασφαλής, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο >70 ετών και είχαν ΣΔ στο 1/3 των ασθενών [11].

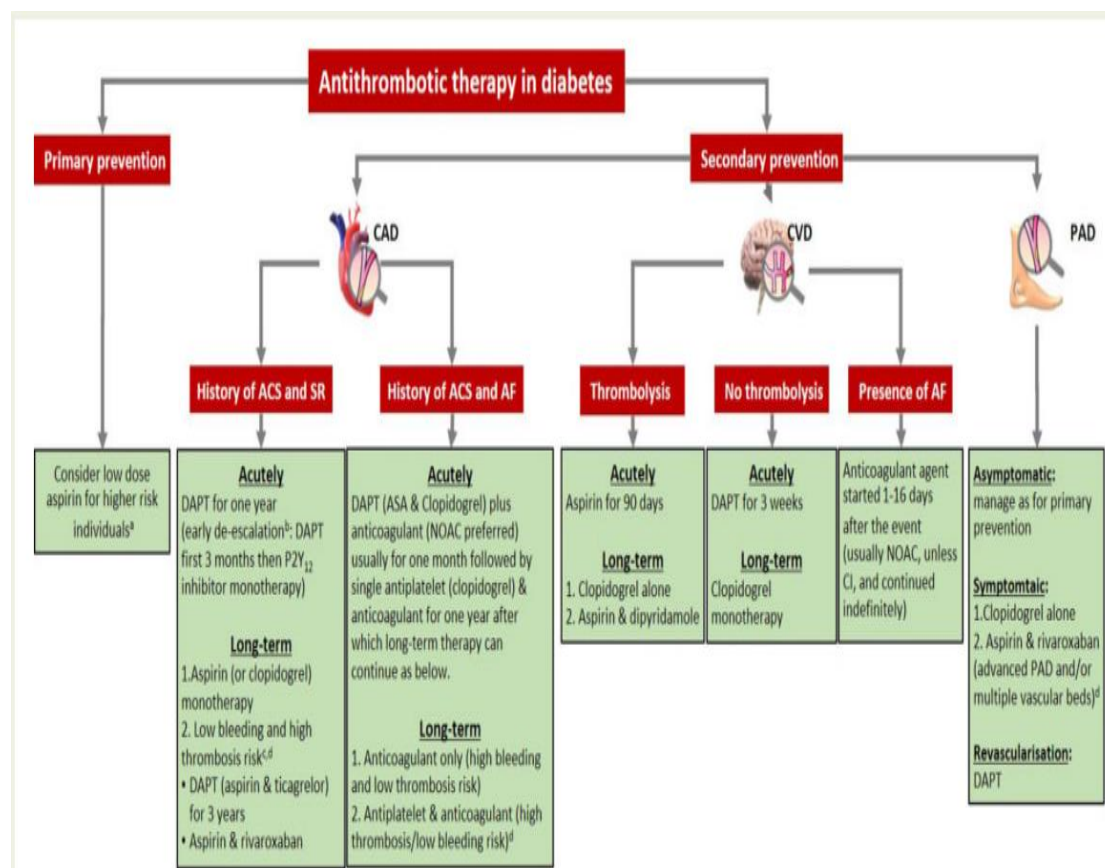
Σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με ΣΔ, χρόνια νεφρική νόσο ή πολυαγγειακή νόσο, η μονοθεραπεία με αναστολέα P2Y12 είναι ανώτερη από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) μετά από αγγειοπλαστική (PCI) λόγω του μειωμένου κινδύνου αιμορραγίας, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση. [78]. Η αποκλιμάκωση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας είναι επομένως μια ασφαλής επιλογή για ορισμένους ασθενείς, ειδικά όταν ως μονοθεραπεία χορηγούνται ισχυροί αναστολείς P2Y12 [19]. Η ίδια θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν υπάρχει σοβαρός κίνδυνος αιμορραγίας, σε ασθενείς με ΣΔ, καθώς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GP IIb/IIIa)

Η χρήση των αναστολέων IIb/IIIa σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα μείωσε σημαντικά την θνητότητα τις πρώτες 30 ημέρες, σε ασθενείς με ΣΔ που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Το όφελος σε ασθενείς με ΣΔ ήταν μικρότερο [22].

Χορήγηση χαμηλής δόσης από του στόματος αντιπηκτικών μη VKA από του στόματος (NOAC)

Στη μελέτη ATLAS ACS 2-TIMI, ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (από τους οποίους το 32% είχαν σακχαρώδη διαβήτη) (ΣΔ) που έλαβαν χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης πέραν της διπλής αντισταθμιστικής θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και στους θανάτους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [24]. Δεδομένου ότι έχει σημειωθεί αύξηση των αιμορραγικών περιστατικών, ιδιαίτερα της εγκεφαλικής αιμορραγίας, αυτή η τριπλή θεραπεία (ΤΤ) θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε άτομα που έχουν εξαιρετικά υψηλό αγγειακό κίνδυνο αλλά ελάχιστο κίνδυνο αιμορραγίας. Συμπερασματικά, το Σχήμα 2 απεικονίζει τις συστάσεις για τη θεραπεία ατόμων με ΣΔ και στεφανιαία σύνδρομα.



Εικόνα 2. Α) Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη με >_1 βλάβη οργάνου ή >_3 κύριους παράγοντες κινδύνου ή οποιονδήποτε παράγοντα κινδύνου και >_10 χρόνια διάρκειας νόσου χωρίς βλάβη οργάνων. Β) Διάχυτη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: σακχαρώδη διαβήτη που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή, υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου, PAD ή χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: [13]

Αιμοπεταλιακή μακροχρόνια θεραπεία και η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων

Οι ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα λαμβάνουν συχνά διπλή αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή για ένα χρόνο ακολουθούμενη από μία αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία, συνήθως με ασπιρίνη. Όμως, οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν περαιτέρω επεισόδια ισχαιμίας, επομένως η επιλεγμένη πορεία θεραπείας και η πιθανότητα αιμορραγίας θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. [15].

Σε σύγκριση με την ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, 75 mg ημερησίως, μείωσε το σύνθετο τελικό σημείο του ισχαιμικού εγκεφαλικού, του OEM και της θνησιμότητας στη μελέτη CAPRIE, η οποία περιελάμβανε 19.185 ασθενείς χωρίς όμως να παρατηρηθεί αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών [27]. Η εφαρμογή της DAPT [18], η οποία περιελάμβανε 9961 συμμετέχοντες που δεν είχαν υποστεί ισχαιμικά ή αιμορραγικά επεισόδια 1 χρόνο μετά την PCI, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα 12 έναντι 30 μηνών, κυρίως με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Η παρατεταμένη DAPT μείωσε σημαντικά τη σύνθετη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό αλλά με κόστος της αύξησης των περιστατικών μέτριας ή/και σοβαρής αιμορραγίας. Ωστόσο σε ασθενείς με ΣΔ (3391 στον αριθμό), αυτή η προσέγγιση δεν είχε καμία επίδραση στο σύνθετο αποτέλεσμα [20]. Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54, αξιολογήθηκε η παρατεταμένη χορήγηση τικαγρελόρης σε 21.162 ασθενείς με ιστορικό OEM, οι οποίοι από 1-3 χρόνια πριν από την εισαγωγή στη μελέτη είχαν παρατεταμένη θεραπεία με τικαγρελόρη. Οι ασθενείς είχαν επίσης ΣΔ, ο οποίος ήταν ο επιπλέον παράγοντας κινδύνου που απαιτούσε φαρμακευτική αγωγή. [9].

Πέραν της χορήγησης ακετυλοσαλικυλικού οξέος, οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία για να λάβουν τικαγρελόρη (90mg x2/die ή 60mg x2/die) είτε ένα placebo (εικονικό φάρμακο). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν οι κύριοι στόχοι ελέγχου αποτελεσματικότητας της θεραπείας η οποία διήρκεσε τρία χρόνια. Οι ασθενείς που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα παρουσίασαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως και λιγότερα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (7,8% έναντι 9,0% στο εικονικό φάρμακο). Υπήρξε αύξηση στις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές TIMI (2,30% έναντι 1,06% στο εικονικό φάρμακο, HR 2,32 (1,68-3,21), P<0,001), αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις θανατηφόρες ή στις ενδοκρανιακές αιμορραγίες. Παρόμοια περιστατικά παρατηρήθηκαν στην υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) (n = 6806 δηλαδή περίπου στο 32% του πληθυσμού της μελέτης). Σε αυτά τα άτομα, η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα έδειξε υψηλότερη μείωση του απόλυτου κινδύνου από το εικονικό φάρμακο (11,6% έναντι 10,0% στην υποομάδα ΣΔ και 7,8% έναντι 6,7% στην υποομάδα

χωρίς ΣΔ). Μείζονες αιμορραγίες σε ασθενείς με ΣΔ ήταν πιο συχνές σε αυτούς που έλαβαν τικαγρελόρη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (καθώς και στην ομάδα ασθενών που δεν έλαβαν καθόλου τικαγρελόρη).

Η μελέτη COMPASS συμπεριέλαβε 27.395 άτομα με ιστορικό OEM και ΑΕΕ , το 38% των οποίων είχε διαβήτη. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η χρήση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα επιπλέον της ασπιρίνης μείωσε την πιθανότητα να εμφανιστεί ένα μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά 4,1% έναντι 5,4% της ασπιρίνης μόνο HR 0,76 (0,66-0,86). P 0,001], [2]. Ασθενείς με ΣΔ ωφελήθηκαν περισσότερο [4].

Συνεπώς, μετά από οξεία στεφανιαίο επεισόδιο, η DAPT για ένα έτος είναι η συνηθισμένη θεραπευτική αγωγή. Τρεις μήνες μετά από το οξύ επεισόδιο μπορεί να συντηρηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος και η θεραπεία να αποκλιμακωθεί [8]. Ένα χρόνο μετά από οξύ αγγειακό επεισόδιο, οι επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση μονοθεραπείας με ασπιρίνη, οι ασθενείς με ΣΔ υψηλού ισχαιμικού και χαμηλού κινδύνου αιμορραγίας, μπορούν να συνεχίσουν τη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με ασπιρίνη και χαμηλή δόση τικαγρελόρης (μελέτη PEGASUS-TIMI) ή ασπιρίνης και χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης 2,5 mg (μελέτηCOMPASS).

Αντιθρομβωτική θεραπεία παρουσία κολπικής μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή (KM) είναι 40% πιο πιθανό να εμφανιστεί σε άτομα με διαβήτη παρά σε άτομα χωρίς αυτόν [20].

Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με KM

Οι ασθενείς με KM και CHADS2 – VASC έχουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικών εμβολών ΑΕΕ. Για τον λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή από το στόμα είτε με αντιβιταμίνες Κ είτε με ένα από τα νεότερα αντιπηκτικά ή και με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη.

Αν και τα ποσοστά σημαντικής αιμορραγίας είναι συγκρίσιμα ανεξάρτητα από την κατάσταση ΣΔ, η θεραπεία με NOAC οδηγεί σε μεγαλύτερο απόλυτο όφελος λόγω του αυξημένου κινδύνου ΣΔ. Η διαδερμική απόφραξη του αριστερού κόλπου είναι μια επιλογή σε ασθενείς με ΣΔ και μη, εάν η OAC αντενδείκνυται [22]. Τα OAC και η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συνήθως συνδυάζονται για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε OAC που εμφανίζουν ACS ή/και PCI, με τα NOAC να ευνοούνται έναντι των VKA [23]. Η κλοπιδογρέλη προτιμάται έναντι πιο ισχυρών αναστολέων P2Y12 για TT με OAC και DAPT [31]. Η μετάβαση από DAPT και OAC σε OAC και απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από εκλεκτική PCI σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που χρειάζονται OAC θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε άτομα με χαμηλό κίνδυνο θρόμβωσης στεντ ή όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι εξαιρετικά υψηλός.

Περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ)

Οι ασθενείς με ΠΑΝ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, ΑΕΕ και θανάτων [19] [30].

Ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος

Ασθενείς που ήταν και με και χωρίς συμπτώματα έλαβαν ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo).

Στην ειδική για τον ΣΔ POPADAD44 μελέτη, και η ΑΑ, συγκρίθηκε η ασπιρίνη με το εικονικό φάρμακο στην ασυμπτωματική ΠΑΝ. Σε μια συνδυασμένη συνολική ανάλυση 4626 ατόμων, κανένα από τα δύο δεν αποκάλυψε διαφορά στο MACE (1256 με ΣΔ). Οι πρωταρχικές προληπτικές προτάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι οι καλύτεροι τρόποι για τη θεραπεία ατόμων που έχουν ασυμπτωματική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων, ακόμα κι αν μπορεί να υποστηριχθεί ότι αυτές οι μελέτες ήταν ανεπαρκείς. Αντίθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνήθως δεν συνιστούν τακτική αντιαθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή για τέτοιους ασθενείς.

Σε καμία από τις δύο μελέτες δεν παρατηρήθηκε μείωση των σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων και των θανάτων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και δεν συνιστάται η χορήγηση της ασπιρίνης σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα.

Συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος

Η ασπιρίνη μείωσε τα κύρια αγγειακά συμβάματα κατά 18,2% ετησίως (P0.0001), σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 17.000 ασθενών με συμπτωματικό ΠΑΝ, ωστόσο υπήρξε μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου.[2]. Στη μελέτη CAPRIE

συμπεριλήφθηκαν 6452 ασθενείς με ΠΑΝ (21% με ΣΔ) και οι ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη είχαν καλύτερη έκβαση (ακρωτηριασμοί και θάνατοι) σε σχέση με όσους έλαβαν ασπιρίνη [3,71% έναντι 4,86%· RRR 24% (8,9–36,2); P= 0,0028] σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης [5,32% έναντι 5,83%; RRR 8,7% (0,3–16,5); P = 0,043] [26]. Στη μελέτη EUCLID συγκρίθηκε η τικαγρελόρη με την κλοπιδογρέλη σε 13.885 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ (38,4% με ΣΔ). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση ή μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια και στους θανάτους για το χρονικό διάστημα των 30 μηνών που διήρκησε η μελέτη τόσο στους ασθενείς με ΣΔ όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Ομοίως δεν παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγιών.

Σε μια μέση παρακολούθηση 21 μηνών, το 44% από τους 7470 ασθενείς με ΠΑΝ, στην έρευνα COMPASS, ανέπτυξε ΣΔ [36]. Σε άτομα με διαβήτη (8% έναντι 12%, HR 0,69 (0,53-0,91)) ή χωρίς (5% έναντι 7%, HR 0,69 (0,50-0,94)), ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης μείωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, τους θανάτους, και τις μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες στα άκρα περισσότερο από την ασπιρίνη μόνο. Αυτό συνδέθηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλους τους τομείς [1% έναντι 2%, HR 0,54]. (0,35–0,84). [HR 0,30 (0,11-0,80); P = 0,011] και μειωμένη συχνότητα μείζονος ακρωτηριασμού [P = 0,005].

Μετά την επαναγγείωση

Μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρων, ιδιαίτερα μετά από στεντ, πολύ περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είναι περιττή. Στη μελέτη ασπιρίνης μετά από επαναγγείωση κάτω άκρων, η οποία είχε 6564 συμμετέχοντες (40% των οποίων ήταν σακχαροδιαβητικοί), η DAPT ελάττωσε την οξεία ισχαιμία των άκρων, του μείζονος ακρωτηριασμού, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και του καρδιαγγειακού θανάτου [HR 0,85 (0,76- 0,96) P=0,009]. Η σύνθετη θεραπεία είχε την τάση να οδηγεί σε πιο σημαντική αιμορραγία TIMI, αλλά όχι μεγαλύτερη αιμορραγία BARC [HR 1,43 (0,97-2,10). P = 0,07].

Θεραπεία ατόμων με ΑΕΕ

Μετά από οξεία γεγονότα

Η επαναιμάτωση είτε με θρομβόλυση είτε με ενδαγγειακή θρομβεκτομή θα πρέπει να δοκιμάζεται σε περιπτώσεις οξέος σοβαρού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και στη συνέχεια θα πρέπει να χορηγείται αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, συχνά ασπιρίνη, 24 ώρες αργότερα [32]. Η αντιαμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη εκτεταμένα εγκεφαλικά επεισόδια και (NIHSS) σκορ ≥ 4 ή θεραπεία που δεν απαιτεί θρομβόλυση ή επεμβατικές διαδικασίες.

Στη διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και συνιστάται, από τις μελέτες CHANCE και POINT όσο το 21% και 28% του πληθυσμού της μελέτης είναι ασθενείς με ΣΔ αντίστοιχα. Τα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια δεν αυξήθηκαν στη μελέτη CHANCE. Στην μελέτη POINT, παρατηρήθηκε διπλάσιος αριθμός αιμορραγιών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου όμως το όφελος από τη διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή εξακολουθεί να υπερτερεί του κινδύνου της αιμορραγίας. Σε μία πρόσφατη μελέτη της THALES εφαρμόστηκε σε δείγμα 11.016 ατόμων από τα οποία 29% είχαν ΣΔ. Οι ασθενείς εντός 20 ημερών από την αγωγή του ΑΕΕ, έλαβαν τικαγρελόρη και ασπιρίνη για 30 ημέρες.

Όσοι έλαβαν μόνο ασπιρίνη παρουσίασαν ένα κύριο σύνθετο αποτέλεσμα εγκεφαλικού ή θανάτου στις 30 ημέρες σε ποσοστό 6,6% έναντι 5,5% στην ομάδα συνδυασμού [HR 0,83]. (0,71–0,96). $P = 0,02$] Ωστόσο, δεν υπήρξε αλλαγή στη συχνότητα εμφάνισης της βλάβης, αν και η DAPT συνδέθηκε με υψηλότερη συχνότητα σοβαρής αιμορραγίας (0,5% έναντι 0,1%, $P = 0,001$).[26].

Δευτερογενής πρόληψη μη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού

Η δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος δευτερογενώς σε ασθενείς με ΑΕΕ και ισχυρά ισχαιμικά επεισόδια είναι τεκμηριωμένα αποδεκτή. Παρομοίως και αυτή των συνδυασμών κλοπιδογρέλης/διπυριδαμόλης ή και ασπιρίνης[18]. Τα πλεονεκτήματα της ασπιρίνης (75–150 mg/die) φαίνεται να είναι εντονότερα τις πρώτες 6–12 εβδομάδες μετά το περιστατικό, ωστόσο η διπυριδαμόλη μπορεί να προσφέρει ασφαλέστερη μακροπρόθεσμη προστασία [9].

Για δευτερογενή πρόληψη, η κλοπιδογρέλη είναι προτιμότερη σε συνδυασμό με ασπιρίνη/διπυριδαμόλη και είναι εξίσου αποτελεσματική. Καθώς οι μελέτες έχουν αποκαλύψει σημαντική αιμορραγία χωρίς αγγειακό όφελος, η \geq DAPT δεν συνιστάται για μακροχρόνια χρήση [37]. Η ασπιρίνη θα πρέπει να χορηγείται σε διαβητικά άτομα εντός 24 ωρών μετά την έναρξη ενός οξέος επεισοδίου που απαιτεί θεραπεία επαναιμάτωσης και, στη συνέχεια, 3 μήνες αργότερα, η κλοπιδογρέλη θα ήταν καλό να αντικατασταθεί (ή να συνεχιστεί η ασπιρίνη με διπυριδαμόλη).

Μόλις αποκλειστεί το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία, μπορεί να ξεκινήσει η διπλή αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή και να διατηρηθεί για συνολικά 21 ημέρες. Το επόμενο βήμα είναι η χορήγηση μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη (ή συνδυασμού ασπιρίνης/διπυριδαμόλης), η οποία χρησιμοποιείται τόσο για άτομα με όσο και χωρίς διαβήτη (Εικόνα 2).139–141

Πρόληψη εγκεφαλικού σε συνδυασμό με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Συνιστάται στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AF) και CHA₂DS₂-VASc \geq 2 να χρησιμοποιούν αντιπηκτικά. Σε άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, όπως την RE-LY, την ARISTOTLE, την ROCKET-AF και την ENGAGE AF-TIMI 48 (23%, 25%, 40% και 36% με DM, αντίστοιχα) [32] σχεδόν αποδείχτηκε ότι

τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα (απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και εδοξαμπάνη) είναι ομοίως αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη ενώ ενίοτε υπερτερούν στην πρόληψη των εγκεφαλικών παρουσιάζοντας χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.

Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Παρόλο που έχουν γίνει πολλές μελέτες που εξετάζουν την πιο αποτελεσματική αντιθρομβωτική θεραπεία για άτομα με αγγειακή νόσο, υπάρχουν επί του παρόντος πολύ λίγες που αντιμετωπίζουν με επάρκεια το ΣΔ, ειδικά στη δευτερογενή πρόληψη. Η πολυπλοκότητα εμφάνισης του αγγειακού κινδύνου στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, δύναται να μεταβληθεί βάση της σοβαρότητας της ασθένειας και την εμφάνιση συννοσηροτήτων, εμποδίζοντας έτσι τις κατευθυντήριες γραμμές ώστε να δύνανται να παρέχουν ακριβείς συμβουλές.

Πιο συγκεκριμένα, η εκτεταμένη ΧΝΝ «καταφέρνει» να μειώσει την αποτελεσματικότητα αρκετών αντιθρομβωτικών φαρμάκων και να μεταβάλλει τον κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης, όπως και το αυξημένο σωματικό βάρος στα περισσότερα από αυτά τα άτομα. Βασικό εμπόδιο παραμένει η απουσία βιοδεικτών που μπορούν να προβλέψουν επακριβώς τον κίνδυνο θρόμβωσης/αιμορραγίας και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η πρωτογενής πρόληψη με χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, συγκεκριμένα η ασπιρίνη, μπορεί να ληφθεί υπόψη μόνο σε άτομα υψηλότερου κινδύνου, σύμφωνα με την τρέχουσα κατανόηση. Μετά από ACS, απαιτείται DAPT με ασπιρίνη και τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, συνήθως για 12 μήνες, ενώ άτομα με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να χρειάζονται ασπιρίνη και τικαγρελόρη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και εξαιρετικά χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης είναι ευεργετικός στην αθηροσκληρωτική νόσο, όπως και στην περιφερική αγγειακή. Σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και κοιλιακή μαρμαρυγή η πρωτογενής θεραπεία απαιτεί επαναιμάτωση.

Βιβλιογραφία

1. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O’Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Ha°heim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WMM, Salomaa V, Sva°rdsudd K, van der Harst P, Bjo°rkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr ELM, Iso H, Onat A, Trevisan M, D’Agostino RB, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJG, Leening M, Rosengren A, Do°rr M, Deeg DJH, Kiechl S, Stehouwer CDA, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstro°m J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw K-T, Wareham NJ, Whitsel EA, Njølstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstro°m G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015;314:52–60.

2. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and

risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.

3. Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, Fioretto P, Garber A, Stough WG, George JT, Grant PJ, Khunti K, Langkilde AM, Plutzky J, Ryden L, Scheen A, Standl E, Tuomilehto J, Zannad F. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J* 2019;40:2907–2919.

4. Carrizzo A, Izzo C, Oliveti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, Di Pietro P, Calabrese M, De Simone E, Sciarretta S, Frati G, Migliarino S, Damato A, Ambrosio M, De Caro F, Vecchione C. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci* 2018;19:2968.

5. Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy: from bench to bedside. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:594–609.

6. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:34.

7. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: a PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4495.

8. Pretorius E. Platelets as potent signaling entities in type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:532–545.

9. Soma P, Swanepoel AC, Du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:52.
10. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:781857.
11. Patrono C, Rocca B. Measurement of thromboxane biosynthesis in health and disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1244.
12. Watala C, Boncer M, Golanski J, Koziolkiewicz W, Trojanowski Z, Walkowiak B. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Haematol* 2009;61:319–326.
13. Santilli F, Simeone P, Liani R, Davi G. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015;120:28–39.
14. Audoly LP, Rocca B, Fabre JE, Koller BH, Thomas D, Loeb AL, Coffman TM, FitzGerald GA. Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF(2 α)-III and iPE(2)-III are mediated via the thromboxane A(2) receptor in vivo. *Circulation* 2000;101:2833–2840.
15. Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J Thromb Haemost* 2009;7:2123–2130.
16. Westein E, Hoefer T, Calkin AC. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect? *Clin Sci (Lond)* 2017;131:1245–1260.

17. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476–1485.

18. Fejes Z, Poliska S, Czimmerer Z, Kaplar M, Penyige A, Gal Szabo G, Beke Debreceni I, Kunapuli SP, Kappelmayer J, Nagy BJ. Hyperglycaemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2RY12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2017;117:529–542.

19. Pordzik J, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Wicik Z, Eyileten C, De Rosa S, Indolfi C, Siller-Matula JM, Czajka P, Postula M. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:113.

20. Gawaz M, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1994;72:912–918.

21. Hernáandez Vera R, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Peña E, Badimon L. Platelets derived from the bone marrow of diabetic animals show dysregulated endoplasmic reticulum stress proteins that contribute to increased thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2141–2148.

22. Wang Y, Beck W, Deppisch R, Marshall SM, Hoenich NA, Thompson MG. Advanced glycation end products elicit externalization of phosphatidylserine in a subpopulation of platelets via 5-HT_{2A/2C} receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C328–C336.

23. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoscio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–1230.

24. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1046–1054. 25. Ferreiro JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:251–259.

26. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:260–273.

27. Kim HK, Kim JE, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications* 2014;28:365–369.

28. Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, Mughal S, Hess K, Smith KA, Dunn EJ, Anwar MM, Rabbani N, Thornalley PJ, Philippou H, Grant PJ. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood* 2013;122:134–142.

29. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction

activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97: 12222–12226.

30. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006–3016.

31. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, Ravaud P, Alberts MJ, Wilson PWF, Ohman EM, Brennan DM, D'Agostino RB, Bhatt DL, Steg PG; on behalf of the REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. Eur Heart J 2010;31:1257–1265.

32. Lemesle G, Meurice T, Tricot O, Lamblin N, Bauters C. Association of diabetic status and glycemic control with ischemic and bleeding outcomes in patients with stable coronary artery disease: the 5-Year CORONOR Registry. J Am Heart Assoc 2018;7:e008354.

33. Goel N, Jain D, Haddad DB, Shanbhogue D. Anticoagulation in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: confusion, concerns and consequences. J Stroke 2020;22:306–316.

34. Nogami K, Muraki I, Imano H, Iso H. Risk of disseminated intravascular coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. BMJ Open 2017;7:e013894.

35. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
36. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. *Circulation* 2016;134:1579–1594.
37. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597–607.
38. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30–47.