



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ
ΑΓΩΓΗ"**

υπό

ΕΥΓΕΝΙΑΣ ΑΓΑΘ. ΤΖΙΝΑΛΑ

Ειδικής Παθολόγου

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

Λάρισα 2023

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ι. Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ι. Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ελενη Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Δημήτριος Σαγρής, MD, MSc
Ειδικός Παθολόγος

Αναπληρωματικό μέλος: Νικόλαος Ρούσας, MD, MSc, PhD
Αγγειοχειρουργός,

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Diabetes mellitus and antithrombotic treatment

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- Τον κ. Μιλτιάδη Ι. Ματσάγκα , Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
- Την κ. Ελενη Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμ. Ιατρική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- Την Επιστημονική ομάδα και όλους τους Συνεργάτες αυτού του μεταπτυχιακού , υπό την επίβλεψη του κ. καθηγητή
- Τον ιατρό και συνάδελφο παθολόγο κ. Δημήτριο Σαγρη, MD, MSc για την άψογη συνεργασία μας και την καθοδήγηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή με παγκόσμια κατανομή και αποτελεί σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι μικροαγγειακες επιπλοκές του ΣΔ σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση του ενδοθηλίου δημιουργεί το κατάλληλο προθρομβωτικό περιβάλλον για την εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών, αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Λόγω της λεπτής ισορροπίας μεταξύ θρόμβωσης και αιμορραγίας, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων, συνιστάται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων, είναι απαραίτητη η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών παραγόντων. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία ΣΔ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής, με αποτέλεσμα να κρίνεται απαραίτητη η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών, τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη, ζυγίζοντας πάντα τον κίνδυνο αιμορραγίας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Σακχαρώδης διαβήτης κ θρόμβωση, σακχαρώδης διαβήτης , αιμόσταση και θρόμβωση, αντιπηκτικά φάρμακα, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αγγειοπάθεια στον ΣΔ.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder with global distribution and is a major factor in cardiovascular morbidity and mortality. The microvascular complications of DM in combination with the chronic inflammatory reaction of the endothelium creates the appropriate prothrombotic environment for the occurrence of vascular complications, while increasing the risk of bleeding complications. Due to the delicate balance between thrombosis and bleeding, the administration of antiplatelet agents in the primary prevention of cardiovascular events is recommended in patients at high cardiovascular risk.

In secondary prevention of cardiovascular events, antiplatelet therapy is necessary either as monotherapy or in combination with antiplatelet or anticoagulant agents. In patients with atrial fibrillation, the presence of ED significantly increases the risk of ischemic stroke or systemic embolism, so oral administration of anticoagulants is considered necessary, both in primary and secondary prevention, always weighing the risk of bleeding;

KEY WORDS: Diabetes mellitus and thrombosis, diabetes mellitus, hemostasis and thrombosis, anticoagulant drugs, antiplatelet drugs, vasculopathy in DM.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ7
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	σελ7
1.1 Ορισμός.....	σελ7
1.2 Επιπολασμός και κατηγοριοποίηση.....	σελ8
1.3 Επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ8
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ9
Κεφάλαιο 2	σελ9
2.0 Διαβήτης και θρόμβωση.....	σελ9
Κεφάλαιο 3 Αντιθρομβωτική θεραπεία	σελ13
3.1 Αντιπηκτικά φάρμακα.....	σελ13
3.2 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.....	σελ15
Κεφάλαιο 4	σελ17
A' γενης πρόληψη ισχαιμικών συμβάντων στον σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ17
Κεφάλαιο 5	σελ18
B' γενης πρόληψη ισχαιμικών συμβάντων στον σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ18
5.1 Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα, χωρίς κολπική μαρμαρυγή.....	σελ18
5.2 Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα, με κολπική μαρμαρυγή.....	σελ20
5.3 Περιφερική αρτηριοπάθεια στον σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ21
5.4 Αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.....	σελ21
Κεφάλαιο 6 Μελλοντικές κατευθύνσεις	σελ24
Κεφάλαιο 7 Συμπεράσματα	σελ25
Βιβλιογραφία	σελ26

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και αδυναμία χρήσης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, σε αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης ή και στον συνδυασμό και των δυο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με άλλες μεταβολικές ανωμαλίες στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί ένα συστηματικό νόσημα με σημαντικές τόσο μικροαγγειακές επιπλοκές, με κύριους εκφραστές την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπαθειας, νεφροπάθειας και νευροπάθειας αλλά και στην εμφάνιση μακροαγγειακών επιπλοκών στα όργανα στόχους, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων.

1.2 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο διαβήτης είναι μια παγκόσμια επιδημία. Με την αλλαγή του τρόπου ζωής και την αύξηση της παχυσαρκίας, ο επιπολασμός του ΣΔ έχει αυξηθεί παγκοσμίως. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΣΔ το 2017 ήταν 425 εκατομμύρια ασθενείς. Σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, (IDF), το 2015, περίπου το 10% του Αμερικανικού πληθυσμού έπασχε από διαβήτη¹. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται και ο επιπολασμός του ΣΔ. Περίπου το 25% του πληθυσμού άνω των 65 ετών πάσχει από διαβήτη. Ο επιπολασμός της απειλητικής για την όραση διαβητικής αμφιβληστροειδοπαθειας στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι περίπου 4,4% μεταξύ των ενηλίκων με διαβήτη, ενώ 1% είναι για τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου.⁵

Ο ΣΔ ταξινομείται γενικά σε τρεις τύπους ανάλογα με την αιτιολογία και την κλινική εικόνα: στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1), στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και στον διαβήτη της κύησης. Ορισμένοι άλλοι λιγότερο συνηθισμένοι τύποι διαβήτη περιλαμβάνουν τον μονογονιδιακό διαβήτη και τον δευτερογενή διαβήτη.¹

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1) αντιπροσωπεύει το 5% έως 10% των ασθενών με διαβήτη και οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη στα νησίδια του παγκρέατος¹. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει πλήρης απουσία ινσουλίνης. Ένας συνδυασμός γενετικής ευαισθησίας και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως ιογενείς λοιμώξεις, τοξίνες ή ορισμένοι διαιτητικοί παράγοντες, έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες για την αυτοάνοση. Ο ΣΔΤ1 παρατηρείται συχνότερα σε παιδιά και σε εφήβους, αν και μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία.¹

Στον ΣΔΤ1, υπάρχει κυτταρική διαμεσολαβούμενη, αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ο ΣΔΤ1 έχει ισχυρή γενετική προδιάθεση. Το μείζον σύμπλεγμα

ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MCH), επίσης γνωστό ως ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντίγονα (human leukocyte antigens, HLA), αναφέρεται ότι ευθύνεται για περίπου 40% έως 50% της οικογενειακής συσσώρευσης του ΣΔΤ1¹. Οι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες είναι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων HLA τάξης 2 που κωδικοποιούν τα DQ και DR4-DQ8, με τα DR3-

DQ2 που ανευρίσκονται στο 90% των ασθενών με ΣΔΤ1. Μια άλλη μορφή του ΣΔΤ1 είναι ο λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενήλικων (latent autoimmune diabetes of adults, LADA). Εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή, συχνά με βραδύτερη πορεία εμφάνισης.¹

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) αντιπροσωπεύει περίπου το 90 % των διαβητικών. Στον ΣΔΤ2, η ανταπόκριση στην ινσουλίνη είναι μειωμένη και αυτό ορίζεται ως αντίσταση στην ινσουλίνη. Κατά τη διάρκεια αυτής της κατάστασης, η ινσουλίνη είναι αναποτελεσματική και αρχική αντιμετωπίζεται με αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης, αλλά με την πάροδο του χρόνου, η παραγωγή ινσουλίνης μειώνεται, με αποτέλεσμα τον ΣΔΤ2. Ο ΣΔΤ2 παρατηρείται συχνότερα σε άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών¹. Παρόλα αυτά, παρατηρείται ολοένα και περισσότερα παιδιά, έφηβοι, και νεαροί ενήλικες να πάσχουν, λόγω της αύξησης των επιπέδων παχυσαρκίας, της έλλειψης σωματικής άσκησης και της υπερθερμιδικής λήψης τροφής.

Ο ΣΔΤ2 είναι μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη με συναφή δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Αρχικά, παρατηρείται αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης στο φυσιολογικό εύρος. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα β-κύτταρα αλλάζουν και η έκκριση ινσουλίνης αδυνατεί να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, προκαλώντας υπεργλυκαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι παχύσαρκοι ή έχουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους, το οποίο κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Αυτός ο ίδιος λιπώδης ιστός προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων φλεγμονωδών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων και της απορρύθμισης των αδιποκινών. Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κατά την κύηση (ΣΔΚ) σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2. Τα εξελισσόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ένα ρόλο για τη δυσλειτουργία των λιποκινών, τη φλεγμονή, την παθολογική βιολογία των ινκρετινών με μειωμένες συγχρόνως ινκρετίνες όπως το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (GLP-1) η την αντίσταση στις ινκρετίνες, την υπεργλυκαιμία, την αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης και τις ανωμαλίες στο εντερικό μικροβίωμα.¹

1.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας στα διαβητικά άτομα σχετίζεται με τις καταστροφικές δευτερογενείς επιπλοκές που προκαλεί. Ο μακροχρόνιος διαβήτης οδηγεί κυρίως σε κυτταρικές και μοριακές αλλοιώσεις. Οι οποίες τελικά βλάπτουν τόσο τα μικρά όσο και τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία. Οι επιπλοκές είναι διαδεδομένες τόσο σε άτομα με διαβήτη τύπου I και όσο και σε διαβήτη τύπου II. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την διαβητική νευροπάθεια, την

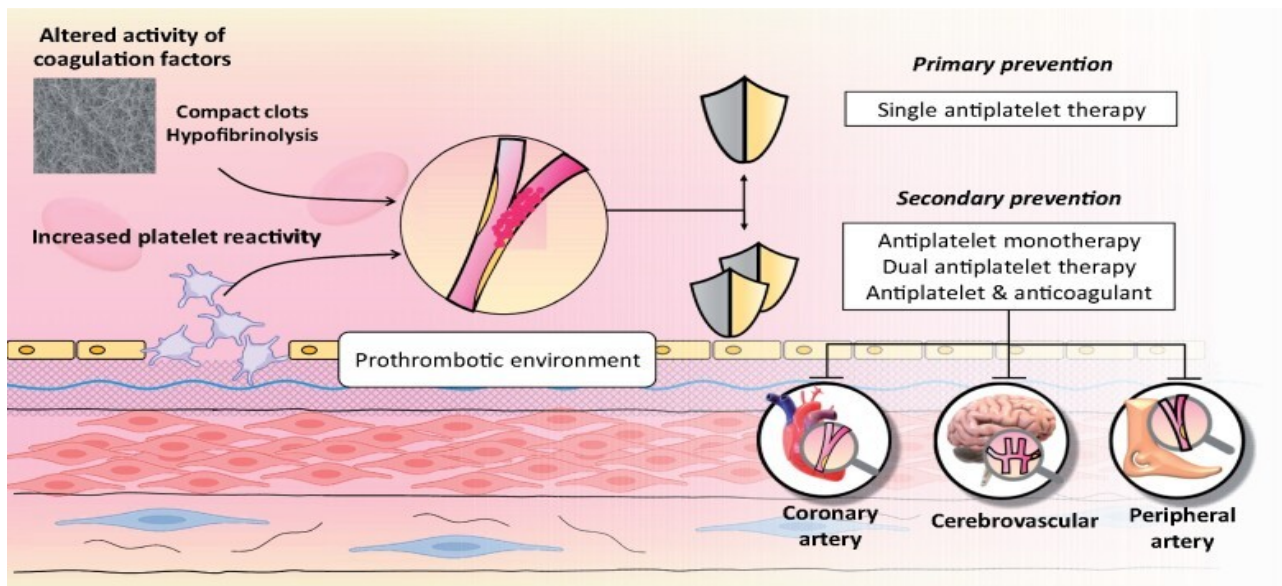
διαβητική νεφροπάθεια και την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την διαβητική ισχαιμική καρδιοπάθεια, την περιφερική αγγειοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική ανακουφίζει σε κάποιο βαθμό τις επιπλοκές αλλά δεν τις θεραπεύει ούτε τις προλαμβάνει. Η επιτυχία στην ανακάλυψη φαρμάκων αντιμετώπισης των διαβητικών επιπλοκών μπορεί να επιτευχθεί με την καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και με την αναγνώριση των κρίσιμων παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου.²

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η διαδικασία της θρομβογενεσης χαρακτηρίζεται από την υπερενεργοποίηση του φυσιολογικού αιμοστατικού μηχανισμού σε καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται σε: 1) Στάση στην ροή του αίματος ή μειωμένη ταχύτητα ροής 2) Διαταραχή της φυσιολογικής δομής του ενδοθηλίου ή τραυματισμός του 3) Διαταραχή του φυσιολογικού ιξώδους του αίματος. Αν και αυτοί οι τρεις κύριοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη διαδικασία της θρομβογενεσης, είχαν πρωτοπεριγραφεί πριν από περισσότερα 60 έτη από τον Virchow, ως βασικά στοιχεία για τον σχηματισμό θρόμβου εντός του φλεβικού δικτύου, φαίνεται πως όχι μόνο ισχύουν ακόμα και σήμερα, αλλά επεκτείνονται ακόμη. Αν ένας θρόμβος εμποδίσει την ομαλή ροή του αίματος μέσα στα αγγεία, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι έως θανατηφόρο. Τα σημαντικότερα συστατικά ενός θρόμβου είναι η ινική και τα αιμοπετάλια. Η ινική είναι μια πρωτεΐνη που σχηματίζει ένα πλέγμα που παγιδεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ τα αιμοπετάλια, σχηματίζουν συσσωματώματα που προσθέτουν στη μάζα του θρόμβου. Τόσο το ινώδες, όσο και τα αιμοπετάλια σταθεροποιούν τον θρόμβο και τον εμποδίζουν να διαλυθεί. Η ινική είναι το σημαντικότερο συστατικό των θρόμβων που σχηματίζονται στις φλέβες (ερυθρός θρόμβος), ενώ τα αιμοπετάλια είναι το σημαντικότερο συστατικό των θρόμβων που σχηματίζονται στις αρτηρίες (λευκός θρόμβος), όπου μπορούν να προκαλέσουν καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά επεισόδια αντίστοιχα. Η ινική παίζει ρόλο και στην αρτηριακή θρομβωση (Εικόνα 1).³



Εικόνα 1. Η θέση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων (Προσαρμοσμένη από RamziA.Ajjan et al; Antithrombotic therapy in diabetes: Which, When, and for how long? European Heart Journal, 2021

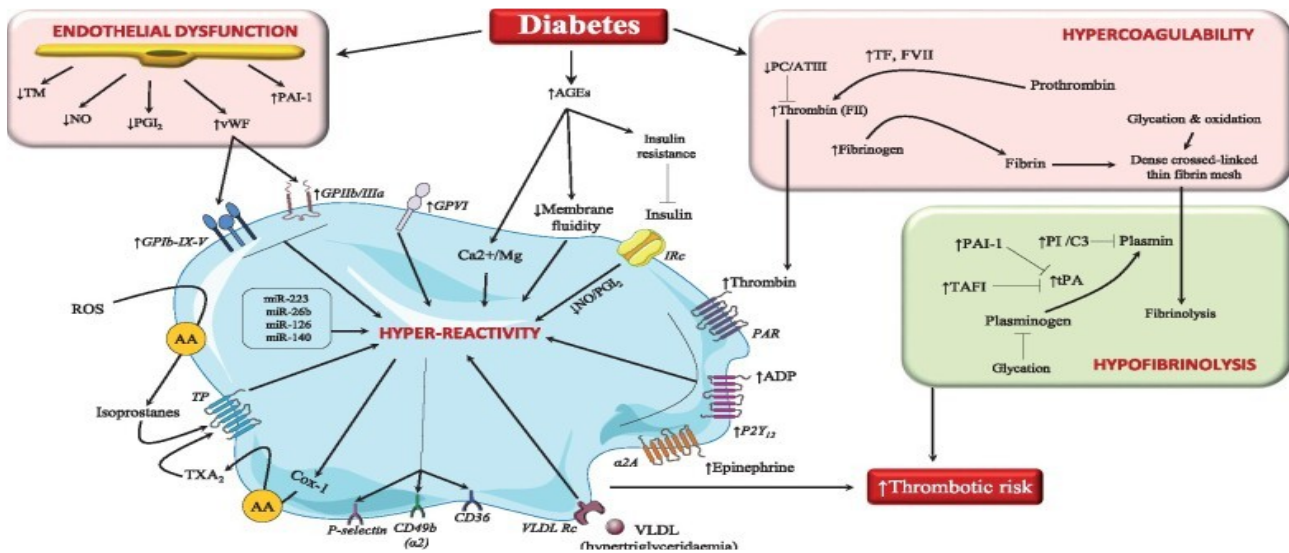
Τα άτομα με ΣΔ έχουν προδιάθεση τόσο για αρτηριακή, όσο και για φλεβική θρομβωση.⁴ Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας, της χρόνιας φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και των συναφών μεταβολικών καταστάσεων, που βλάπτουν το ενδοθήλιο και αυξάνουν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα ένα προθρομβωτικό περιβάλλον. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι σταθερά εύρημα στον ΣΔ.⁵

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με υψηλότερη έκφραση των υποδοχέων των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοπρωτεϊνών (GP) Iba, GPIIb/IIIa και P2Y12⁶, μειωμένη ρευστότητα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων λόγω της αυξημένης γλυκοποίησης, υψηλότερη σύνθεση θρομβοξανής (TX) A2 μαζί με αυξημένους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων⁷. Το οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με τον διαβήτη αυξάνει επίσης την παραγωγή F2-ισοπροστανης⁸. Η TXA2 και η F2-ισοπροστανη με τη σειρά τους, ενεργοποιούν τους υποδοχείς της θρομβοξανής και ενισχύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁹. Η υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων προκύπτει επίσης από τη μειωμένη ευαισθησία στους ανασταλτικούς παράγοντες προστακυκλίνη, μονοξείδιο του αζώτου και ινσουλίνη, καθώς και από αλλαγές στην περιεκτικότητα των αιμοπεταλίων σε miRNAs που είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (miR-223, miR-26b, miR-126, miR-140)¹⁰. Επιπλέον, η διαταραχή στην ομοιόσταση του μαγνησίου και του ασβεστίου εντός των αιμοπεταλίων καθιστά τα αιμοπετάλια πιο ευαίσθητα στην επινεφρίνη, στη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και στην θρομβίνη⁴. Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται επίσης από επιταχυνόμενη μεταβολή των αιμοπεταλίων, όπως αποδεικνύεται από την απελευθέρωση πιο αντιδραστικών, δικτυωτών αιμοπεταλίων που εμφανίζουν μειωμένη απόκριση στους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες¹¹. Τέλος, τα αιμοπετάλια από ασθενείς με ΣΔ εξωτερικεύουν ευκολότερα τη φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική μεμβράνη των αιμοπεταλίων, παρέχοντας έτσι καλύτερη επιφάνεια για τη σύνδεση των παραγόντων της πήξης και την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα¹² (Εικόνα 2).

Άλλες συναφείς μεταβολικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η συστηματική φλεγμονή συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο θρόμβωσης¹³. Τα κυκλοφορούντα φλεγμονώδη μόρια (παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, ιντερλευκίνη (IL) -1 και IL-6, σελεκτίνη), εκτός από την ενίσχυση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, ευνοούν ένα υπερπηκτικό περιβάλλον. Επιπλέον, μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών σε φυσιολογικούς αρουραίους από κύτταρα μυελού διαβητικών αρουραίων, είχαν ως αποτέλεσμα έναν προθρομβωτικό φαινότυπο παρόμοιο με αυτόν των ζων-δοτών, γεγονός που υποδηλώνει τις αποτυπωτικές επιδράσεις του ΣΔ στα αιμοποιητικά κύτταρα¹⁴.

Αρκετές προθρομβωτικές μεταβολές στο πήκτικο-ινωδολυτικό σύστημα εμφανίζονται στον ΣΔ συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων του ιστικού παράγοντα, της προθρομβίνης, του παράγοντα 7 και του ινωδογονου, σε συνδυασμό με μειωμένη αντιπηκτική και ινωδολυτική δραστηριότητα¹⁵. Οι διαβητικοί θρόμβοι εμφανίζουν συμπαγή δίκτυα ινικής με πυκνά στοιβαγμένες λεπτές ίνες που είναι ανθεκτικές στην ινωδολυση¹³. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία προκαλεί ποιοτικές αλλαγές στο πλασμινογόνο, παρεμποδίζοντας την ινωδολυτική του δράση¹. Ταυτόχρονα, τα αυξημένα επίπεδα των αντινωδολυτικών πρωτεϊνών (αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογονου-1 και αναστολέας της ινωδολυσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη), μαζί με την αυξημένη ενσωμάτωση αντινωδολυτικών πρωτεϊνών (συμπλήρωμα C3 και αναστολέας της πλασμίνης) στον θρόμβο θέτουν σε περαιτέρω κίνδυνο την ινωδολυση¹⁴. Πάρα αυτό το προθρομβωτικό περιβάλλον, οι ασθενείς με ΣΔ έχουν παράδοξα αυξημένο κίνδυνο και αιμορραγίας, ιδίως μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)¹⁷. Ωστόσο 10 δεδομένα για τους σταθεροποιημένους ασθενείς δεν είναι σαφή : η μελέτη διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) δεν ανέφερε αύξηση των μακροχρονίων μέτρων ή σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στα άτομα με ΣΔ, που πιθανώς σχετίζεται με τον αποκλεισμό των ατόμων με αιμορραγικά επεισόδια κατά τους πρώτους 12 μήνες, ενώ αυξημένος κίνδυνος τεκμηριώθηκε στις μελέτες REACH και CORONOR¹⁸. Οι ακριβείς μηχανισμοί για την αύξηση τόσο του κίνδυνου θρόμβωσης όσο και του αιμορραγικού κινδύνου σε ορισμένους ασθενείς με διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αν και οι νεφρικές επιπλοκές του ΣΔ μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο. Επίσης, η χρόνια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των προϊόντων πήξης μπορεί να «εξαντλήσει» το σύστημα σε ορισμένους ασθενείς με ΣΔ, αυξάνοντας έτσι τον αιμορραγικό κίνδυνο¹⁹.

Όταν εξετάζεται η ανάγκη χορήγησης αντιθρομβωτικής θεραπείας, είναι απαραίτητο να γίνει μια διάκριση μεταξύ εκείνων που έχουν ένδειξη για θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή και εκείνων που δεν έχουν. Η συνηθέστερη ένδειξη είναι η πρόληψη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με μόνιμη ή παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα άτομα με κοιλιακό πτερυγισμό συνήθως θεωρούνται ότι έχουν παρόμοιο θρομβωτικό κίνδυνο με εκείνα που έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή, οπότε ισχύουν οι ίδιες συστάσεις.²⁰



Εικόνα 2. Οι υπερπηκτικές και προφλεγμονώδεις ιδιότητες του διαβήτη. (Προσαρμοσμένη από Ramzia.Ajjan et al; Antithrombotic therapy in diabetes: Which, When, and for how long? European Heart Journal(2021) 42.2235-2259 doi:https://doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehab 128

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής κατά περίπου 40%.²¹ Χωρίς να αποκλειστούν οι επιδράσεις συνυπαρχουσών καταστάσεων, όπως είναι η παχυσαρκία και η υπέρταση, τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και κολπικής μαρμαρυγής, συμπεριλαμβανομένου ότι ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος και η μεγαλύτερη διάρκεια του διαβήτη²². Υψηλή τιμή HBA1c σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από κατάλυση (ablation)²³. Η υπεργλυκαιμία και οι διακυμάνσεις του σακχάρου μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί. Αντίθετα, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής²³. Η θεραπεία με μετφορμίνη,

θειαζολιδινεδιόνες και δαπαγλιδοζίνη σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αποφυγή της υπογλυκαιμίας μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο, χωρίς να υπάρχουν επαρκώς σχεδιασμένες μελέτες για τη διερεύνηση αυτής της παρατήρησης.²⁴ Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνά ασυμπτωματική, γι αυτό και θα πρέπει να ελέγχεται με την τοποθέτηση Holter ρυθμού, σε άτομα άνω των 65 ετών.²⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν δυο κατηγορίες αντιθρομβωτικών φαρμάκων: τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Τα αντιπηκτικά επιβραδύνουν την πήξη, μειώνοντας έτσι τον σχηματισμό ινώδους και εμποδίζοντας τον σχηματισμό και την ανάπτυξη των θρόμβων. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εμποδίζουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων εμποδίζοντας τον σχηματισμό θρόμβων.

3.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι θρομβώσεις είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου ανα τον κόσμο. Τα καταληκτικά συμβάντα είναι αποτέλεσμα αγγειακών επιπλοκών από ισχαιμία του μυοκαρδίου (5/1000 άτομα / χρόνο) , από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (1,3-4,1 /1000 άτομα/ χρόνο) και από φλεβοθρομβώσεις VTE (1-3 /1000 άτομα / χρόνο).³

Ηπαρίνη και δικουμαρολη :

Υπήρξαν τα πρώτα αντιπηκτικά για την πρόληψη των φλεβικών θρομβώσεων, στις απαρχές του 20^ο αιώνα. Πλέον νέα αντιπηκτικά παρασκευάστηκαν που να δρουν στοχευμένα στην θρομβίνη (FIIa) και στον παράγοντα πήξης Χα (FXa). Ανακαλυφθήκαν τυχαία, πολύ πριν κατανοηθεί ο τρόπος λειτουργίας τους.²⁶

Η ηπαρίνη (UFH) ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1916 από έναν φοιτητή της ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, ο οποίος ερευνούσε ένα προϊόν πήξης από εκχύλισμα ήπατος και μυοκαρδίου σκύλου. Το 1970 ανακαλύφθηκε ότι η UFH είναι ένα μείγμα από πολυμορφικές, πολυσακχαριδικές αλυσίδες. Αυτές οι αλυσίδες αυξάνουν την δραστηριότητα του κυρίως αναστολέα της πήξης, της αντιθρομβίνης. Η αντιθρομβίνη είναι μια σερινική πρωτεάση που συνδέεται ανταγωνιστικά με την θρομβίνη και με τον παράγοντα Χα (δυο βασικούς παράγοντες του καταρράκτη της πήξης). Όταν γίνει αυτή η σύνδεση, δημιουργείται ένα σύμπλεγμα το οποίο απομακρύνεται από την κυκλοφορία. Αφού η ηπαρίνη επιταχύνει τη δράση της αντιθρομβίνης περίπου κατά 1000 φορές, τότε αυτή έχει υψηλή αντιπηκτική δράση.²⁶

Η δικουμαρολη (πρόδρομος της βαρφαρίνης) ανακαλύφθηκε , το 1939, από έναν βιοχημικό, ο οποίος επεξεργάστηκε μουχλιασμένο τριφύλλι, που καταναλώθηκε από έναν ταύρο, και ο οποίος κατέληξε στη συνέχεια από ακατάσχετη αιμορραγία. Τη χρονολογία αυτή βρέθηκε ότι, η δικουμαρολη είναι ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ. Στην πράξη, η δικουμαρολη ανταγωνίζεται με την βιταμίνη Κ ένα ένζυμο, την οξειδική ρεδοκταση, η οποία ανακυκλώνει την βιταμίνη Κ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εξαντλείται από την κυκλοφορία η βιταμίνη Κ. Πολλοί επίσης πηκτικοί παράγοντες εξαρτώνται από την παρουσία της βιταμίνης Κ, ώστε να γίνει η μετατροπή τους από ανενεργά σε ενεργά ένζυμα. Σε αντίθεση με την ηπαρίνη η οποία χορηγείται παρεντερικά (iv) και δρα άμεσα, η δικουμαρολη λαμβάνεται με τη μορφή δισκίου και η δράση της καθυστερεί για μέρες.²⁶

Τα φάρμακα αυτά έχουν εξαιρετικά μεταβλητή αντιπηκτική δράση, γεγονός που απαιτεί τη μέτρηση της δράσης τους με ειδικές εξετάσεις αίματος και τη ρύθμιση της δόσης τους ανάλογα με τα αποτελέσματα.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin- LMWH):

Στη δεκαετία του 1970, τρεις διαφορετικές ομάδες ερευνητών στη Στοκχόλμη, στο Λονδίνο και στο Οντάριο, αρχίσαν να εργάζονται πάνω στην ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB). Αυτή παράγεται με χημική διάσπαση της ηπαρίνης στο ένα τρίτο του αρχικού της μεγέθους. Ο μηχανισμός δράσης είναι παραπλήσιος με την κλασσική ηπαρίνη, έχει λιγότερες παρενέργειες και έχει πιο προβλέψιμη αντιπηκτική απόκριση. Η HXMB χορηγείται υποδόρια, σε σταθερή δόση, χωρίς την ανάγκη αντιπηκτικής παρακολούθησης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το Fondaparinux, η Bivalirudin και η Argatroban²⁶.

Η Argatroban είναι ένα φάρμακο που προέρχεται από την L-arginine και μπλοκάρει ειδικά την θρομβίνη. Συνεπώς λειτουργεί ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη.

Η Bivalirudin είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και παράχθηκε εναλλακτικά των άλλων ηπαρινών, για να χορηγηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο HIT.²⁶

Μη σχετιζόμενα με τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά (Non vitamin K Anticoagulants – NOACs):

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, μπορεί να χορηγούνται από το στόμα, αλλά καθυστερούν να επιτύχουν τον θεραπευτικό στόχο για αρκετές ημέρες. Γι αυτό χορηγούμε παράλληλα τις ηπαρίνες για 5-7 μέρες στην αρχή της θεραπείας. Αυτή την περίοδο γεφύρωσης ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγάλος, καθώς συγχωρηγονται δυο αντιπηκτικά. Αυτό το πρόβλημα ήρθαν να λύσουν τα NOACs.

Χορηγούνται από το στόμα, έχουν γρήγορο χρόνο δράσης και δεν απαιτούν γεφύρωση με ηπαρίνη. Είναι μικρά μόρια, που καταλαμβάνουν τον παράγοντα FXa ή F IIa (θρομβίνη) και τον καθιστούν ανενεργό. Έχουν ευρύ θεραπευτικό εύρος, μικρότερο κίνδυνο αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα και μικρότερες απαιτήσεις για παρακολούθηση.

Ο πρώτος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης υπήρξε η ximelagatran. Δυστυχώς στις δοκιμές εμφάνισε ασυμπτωματική άνοδο των τρανσαμινασών, μέσω αγνώστου μηχανισμού, γι αυτό και αποσύρθηκε. Τότε ήρθε στην επιφάνεια ένας άλλος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, η dabigatran, από μια κατηγορία ουσών, που ήταν γνωστές από το 1980, ως ισχυρός αναστολέας των σερινικών προτάσεων, συμπεριλαμβανομένης και της θρομβίνης.

Πέρα από τη θρομβίνη, ένας άλλος στόχος των NOAC αποτέλεσε ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (FXa). Το 2000 ανταγωνιστές του FXa, όπως η rivaroxaban, edoxaban, apixaban εισήχθησαν στην κλινική πράξη.

Σήμερα τα NOACs είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα και παίρνουν τη θέση των ηπαρινών και των κουμαρινικών, ως τα πρωταρχικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της VTE.²⁶

Νεότερης γενιάς αντιπηκτικά

Τα νέα φάρμακα θα πρέπει να έχουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τα κυκλοφορούντα, ευκολότερη λήψη, λιγότερη παρακολούθηση και λιγότερες παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Μερικοί πρόσφατοι αντιπηκτικός παράγοντες που προκαλούν το ενδιαφέρον, είναι οι αναστολείς του παράγοντα FXIa ,που φαίνεται να προλαμβάνει την θρόμβωση, χωρίς σημαντική αιμορραγία.Είναι οι **Abelacimab**, **Osocimab** και η **Xisomab 3G3**.

Η **Abelacimab** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, αναστολέας του παράγοντα FXIa, βρίσκεται στην φάση 3 των κλινικών δοκιμών,(από 1 Σεπτεμβρίου 2022) σε ασθενείς με θρόμβωση και ενεργό καρκίνο (CAT) . Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσών θρομβώσεων και αιμορραγιών . Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να θεραπεύονται με μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται DOACs ή LMWH. Η κατηγορία των αναστολέων FXIa σχετίζονται με μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο και μπορούν να χορηγηθούν σε μεγαλύτερη δόση στην CAT. Αν αυτές οι κλινικές μελέτες αποδειχθούν επιτυχείς, τότε τα φάρμακα θα δοκιμασθούν και σε άλλους ευάλωτους πληθυσμούς για VTE.²⁶

Τα **Milvexian** και **Asundexian** είναι ένας επίσης αναστολείς του ανθρωπίνου παράγοντα FXIa με υψηλή δραστηριότητα και ειδικότητα.Ελαττώνει την ενεργότητα του παρ. FXIa , που πυροδοτεί την παραγωγή θρομβίνης με ενεργοποίηση του εξ επαφής του ιστικού παράγοντα και παράτασης του χρόνου PTT στους ανθρώπους. Σε πειραματικά μοντέλα το Asundexian ελάττωσε το μέγεθος του φλεβικού θρόμβου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, το ίδιο και στις αρτηρίες, όταν προστέθηκε σε ασπιρίνη και τικαγρελορη. Η δράση αυτή έγινε όταν το φάρμακο χορηγήθηκε πριν ή κατά τη διάρκεια σχηματισμού του θρόμβου. Το Asundexian είτε χορηγείται μόνο του είτε συγχρηγεται με αντιαιμοπεταλιακα φάρμακα, δεν αύξησε τον χρόνο αιμορραγίας, ή την απώλεια αίματος, σε καμιά μελέτη.²⁷

3.2 ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι θεραπείες που ελαττώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικής νόσου και χρησιμοποιούνται κυρίως στη θεραπεία ασθενών που έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ,εγκεφαλική και των περιφερικών αρτηριών νόσο.

Πρασσουγρελι

Ανήκει στις θειενοπυριδινες και δρα ανταγωνιστικά, με μη αντιστρεπτή σύνδεση μέσω των υποδοχέων P2Y12. Χρόνος ημιζωής περίπου 7 ωρες. Η δράση της διαρκεί περίπου 7-10 ημέρες και χορηγείται μόνο σε ACS με PCI.²⁸

Τικαγρελορη

Ανήκει στις τριαζολοπυριμιδινες, ανταγωνίζεται τους υποδοχείς P2Y12, έχει χρόνο ημιζωής περίπου 8-12 ωρες και διάρκεια δράσης περίπου 3-5 ημέρες. Είναι σημαντικό το ότι για να ενεργοποιηθεί, δεν χρειάζεται να μεταβολιστεί από το ήπαρ. Χορηγείται σε ACS με ή χωρίς PCI, καθώς και σε θεραπεία για μεγάλο διάστημα μετά από ένα επεισόδιο ACS.²⁸

Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban

Είναι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνων GP IIb/IIIa, με τους οποίους συνδέονται αντιστρεπτά. Χορηγούνται ενδοφλεβίως και έχουν χρόνο ημιζωής περίπου 2-4 ωρες. Χορηγούνται σε ACS + PCI, ή μόνο σε PCI.²⁸

Cangrelor

Ανήκει στις μη-θειενοπυριδίνες, είναι χημικό ανάλογο του ATP και συνδέεται αντιστρεπτά με τους υποδοχείς P2Y12. Έχει χρόνο ημιζωής 3-5 λεπτά και δρα άμεσα μέσα σε 30-60 λεπτά, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του. Χορηγείται κατά τη διάρκεια της PCI συμπληρωματικά.

Vorapaxar

Είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της θρομβίνης (TRA), μέσω των υποδοχέων PAR-1, με τους οποίους συνδέεται αντιστρεπτά. Έτσι, αναστέλλει δόσοεξαρτωμένα, την επαγομένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου.²⁸

Ασπιρίνη

Ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Δρα μέσω μη αντιστρεπτής ακετυλίωσης και αναστολής του COX ενζύμου. Έχει διάρκεια δράσης περίπου δέκα ημέρες, έχει χρόνο ημιζωής δόσοεξαρτωμένη και λαμβάνεται από το στόμα. Χορηγείται για την δευτερογενή προφύλαξη από CVD, ACS με ή χωρίς PCI, καθώς και σε επεμβάσεις επαναγγειώσης.²⁹

Κλοπιδογρελη

Ανήκει στην κατηγορία των θειενοπυριδίνων. Ανταγωνίζεται συναγωνιστικά με μη αντιστρέψιμη σύνδεση με τους υποδοχείς P2Y12. Χρόνος ημιζωής περίπου 6 ώρες, διάρκεια δράσης 5-7 ημέρες λήψη από το στόμα. Χορηγείται σε ACS με ή χωρίς PCI, σε PCI και σε συμπτωματική CVD.²⁹

Στην παρούσα φάση, γίνονται κλινικές δοκιμές σε **νέες θεραπείες**, που περιλαμβάνουν: Phosphatidyl inositol 3 kinase B (PI3KB), Protein Disulfide-Isomerase (PDI), PAR-4 antagonist, GP VI Mediated Adhesion Pathway, novel P2Y12 & P2Y1 Inhibition, Inhibition GP Ib/IX/V, novel GP IIB/IIIa Receptor Antagonist, 12-Lipoxygenase Inhibitors (12-LOX).²⁸

Αποτελούν πολλά υποσχόμενες θεραπείες της αθηροθρομβωτικής νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔ

Ως πρωτογενής πρόληψη ορίζεται η χορήγηση θεραπείας σε ανθρώπους χωρίς να έχουν ιστορικό αγγειακού ισχαιμικού επεισοδίου.

Οι κύριοι αντιθρομβωτικοί στόχοι εστιάζουν στην αιμοπεταλιακή παραγωγή TXA₂ (ασπιρίνη) και στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των αιμοπεταλίων P2Y₁₂ (θειενοπυριδίνες και μη θειενοπυριδίνες). Οι άλλες αντιθρομβωτικές αγωγές (VKA, DOACs/dabigatran,, voraparaxar) συνδυάζονται με άλλες αντι-αιμοπεταλιακές αγωγές, ενέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, γι αυτό και δεν είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες.

Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση μελέτης πρωτογενούς πρόληψης (n=95.000), η χρήση της ασπιρίνης σε χαμηλή δόση στον ΣΔ, σχετιζόταν με μη στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE), από 1,87 % σε 1,63% ανά έτος²⁸. Το όφελος, όμως, ήταν συγκρίσιμο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους η ασπιρίνη ελάττωσε ετησίως τα MACE από 0,57 % σε 0,51%²⁸. Αντίστοιχα, η ασπιρίνη σχετιζόταν με αυξημένες εξωκρανιακές και γαστρεντερολογικές αιμορραγίες, τόσο στους διαβητικούς, όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς.²⁹

Η μελέτη ASCENT (2018), είναι η μεγαλύτερη σε μέγεθος και διάρκεια μελέτη διερεύνησης πρωτογενούς πρόληψης στον ΣΔ. Έχοντας δείγμα 15.840 διαβητικών ασθενών, χωρίς κλινικά συμπτώματα από το καρδιαγγειακό, κ λήψη ασπιρίνης 100 mg την ημέρα, σοβαρά αγγειακά συμβάντα συνέβησαν στο 8.5% των ατόμων με την ασπιρίνη, έναντι των 9.6 % των ατόμων με placebo. Μειζονα αιμορραγικά συμβάντα συνέβησαν στο 4,1 % και 3,2 % αντίστοιχα²⁸. Μια μεταανάλυση 12 τυχαιοποιημένων μελετών, που περιλάμβανε 34.227 άτομα, περιλαμβάνοντας και τον πληθυσμό της ASCENT, έδειξε ότι η ασπιρίνη ελαττώνει τα MACE κατά 11% συγκρίσιμο με το placebo²⁹.

Η μελέτη THEMIS (2019) περιλάμβανε 19.220 διαβητικούς ασθενείς χωρίς προ ηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά με αποδεδειγμένη κλινικά CAD, που ελάμβαναν ήδη ασπιρίνη χαμηλής δόσης. Σ αυτούς που προστέθηκε και τικαγκρελορη είχαν σημαντική ελάττωση στα αγγειακά επεισόδια, συγκρινόμενα μόνο με την ασπιρίνη (7,7% και 8,5% αντίστοιχα), ενώ αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες και τις ενδοκρανιες αιμορραγίες. Έτσι συμφωνήθηκε να μην χορηγείται DAPT, με ασπιρίνη και τικαγκρελορη, σ αυτόν τον πληθυσμό.²⁹

Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας (ESC) συστήνει, οι διαβητικοί που έχουν βλάβη > 1 όργανα στόχο ή >3 μείζονους κινδύνους ή > 10 χρόνια ΣΔ χωρίς καταστροφή οργάνων - στόχων, θα πρέπει να τους χορηγείται πρωτογενής

πρόληψη, σε έλλειψη αντενδείξεων. Αλλά, η χορήγηση ασπιρίνης ως ρουτίνα σε όλους τους διαβητικούς δεν συστήνεται.

Συμπερασματικά, οι μελέτες συνιστούν μονοθεραπεία στους ασθενείς με ΣΔ με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου και/ ή επιβεβαιωμένο ετήσιο κίνδυνο αγγειακού επεισοδίου >1%.²⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔ

5.1 ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΧΩΡΙΣ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ)

Στο ACS συστήνεται DAPT περιλαμβάνοντας ασπιρίνη και πρασσυγρελη ή τικαγρελορη, σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ. Οι ασθενείς με ΣΔ, πάντως, είναι εκτεθειμένοι στην αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στις θειοπυριδίνες (αλλά όχι στην τικαγρελορη), μ έναν άγνωστο μηχανισμό.²⁹

Η ασπιρίνη (75-100 mg) συστήνεται ως φάρμακο ρουτίνας που χορηγείται πρώιμα στο ACS, με τα ίδια οφέλη σε διαβητικούς και μη, ασθενείς. Υψηλές δόσεις ασπιρίνης (300-325 mg) απέτυχαν να ελαττώσουν τα μείζονα καρδιακά επεισόδια, 30 μέρες μετά το ACS στη μελέτη **CURRENT – OASIS 7** (23% των οποίων ήταν διαβητικοί).²⁹

Σε ανθρώπους με ΣΔ, η πρασσυγρελη ή τικαγρελορη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη προτιμάται από την κλοπιδογρελη, η οποία δείχνει μειωμένη αποτελεσματικότητα. Μετά ανάλυση του πληθυσμού του ΣΔ στην μελέτη **TRITON-TIMI 38** φάνηκε η ανωτερότητα της πρασσυγρελης έναντι της κλοπιδογρελης, ενώ στη μελέτη **PLATO** φάνηκε η απόλυτη ανωτερότητα της τικαγρελορης έναντι της κλοπιδογρελης, σε ασθενείς με ΣΔ και χρόνια νεφρική νοσο μαζί. Σε ασθενείς με ACS και ινσουλινοεξαρτωμενο ΣΔ, η τικαγρελορη πιθανόν να επιτυγχάνει μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων από την πρασσυγρελη. Πάντως οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν παρόμοιες στην θεραπεία με τικαγρελορη και πρασσυγρελη αντίστοιχα. Η δυσκολία βρίσκεται σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο αιμορραγικό κίνδυνο. Δυο μικρότερες μελέτες σε ασθενείς με ACS άνω των 70 ετών, στις οποίες το ένα τρίτο ήταν διαβητικοί, έδειξε ότι η αποκλιμάκωση από την τικαγρελορη ή την πρασσυγρελη, στην κλοπιδογρελη, είναι ασφαλής. Στη μελέτη **TWILIGHT** (n=7119) συμφωνήθηκε η ασφάλεια της αποκλιμάκωσης της DAPT, από τικαγρελορη και ασπιρίνη, σε τικαγρελορη μονοθεραπεία, μετά από τρεις μήνες χορήγησης DAPT, ακολουθώντας ασθενείς υψηλού κινδύνου PCI με ACS ή χρόνια στεφανιαία νόσο (CAD). Ειδικότερα η μονοθεραπεία με τικαγρελορη σε υποομάδα ασθενών με ΣΔ δεν αύξησε τα ισχαιμικά επεισόδια συγκρινόμενη με την DAPT, αλλά ελάττωσε σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές²⁹. Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι η μονοθεραπεία μετά από PCI με P2Y12 αναστολείς είναι προτιμότερη από την DAPT σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και σε αυτούς που έχουν ΣΔ, χρόνια νεφρική νόσο ή πολυαγγειοπάθεια σε συνδυασμό με ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου.

Οι GP IIb/IIIa χρησιμοποιούμενοι στο ACS φανταστικά ελάττωσαν στις τριάντα ημέρες την θνητότητα, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς που υπόκειτο σε PCI, εφόσον από πριν ελάμβαναν P2Y12 αναστολείς. Η Abciximab ελάττωσε MACE σε ACS ασθενείς που υπόκεινται σε PCI, ακόμη και από πριν χορήγηση με κλοπιδογρελη, αλλά το όφελος στους διαβητικούς ασθενείς ήταν λιγότερο περιορισμένο (η abciximab έχει τώρα διαδοθεί στην Ευρώπη). Στην καθημερινή πράξη, η θεραπεία με τους GPIIb/IIIa αναστολείς γίνεται σε περιπτώσεις θρομβωτικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της PCI.²⁹

Χαμηλής δόσης non-VKA oral αντιπηκτικά

Στη μελέτη ATLAS ACS 2-TIMI 51, η προσθήκη χαμηλής δόσης rivaroxaban (2,5 x2 ημερησίως) στην DAPT (ασπιρίνη + κλοπιδογρελη) σε ασθενείς με ACS, από τους οποίους 32% είναι διαβητικοί, ελάττωσε σημαντικά τα MACE σε σχέση με το placebo, αλλά οι διαβητικοί ασθενείς έδειξε να έχουν μικρότερο όφελος.²⁸ Μια αύξηση στα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρανικών αιμορραγιών, ήταν τεκμηριωμένη, γι αυτό η τριπλή αγωγή (TT) πρέπει να προστεθεί σε άτομα με υψηλό αγγειακό θρομβωτικό κίνδυνο, με σχετικά χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Μακροπρόθεσμη αγωγή στην β' γεννη πρόληψη.

Καθημερινή πρακτική είναι η DAPT για έναν χρόνο μετά το ACS ακολουθούμενη από αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία, συνήθως ασπιρίνη. Πάντως, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένα μακροπρόθεσμα υποτροπιάζοντα αθηροσκληρωτικά συμβάντα, και γι αυτό θα πρέπει να τεθούν σε πιο εντατική αντιθρομβωτική αγωγή.

Η μελέτη CAPRIE (n= 19185) έδειξε ότι η κλοπιδογρελη 75 mg στην β' γεννη πρόληψη ελάττωσε το καταληκτικό σημείο από ΑΕΕ, OEM και αγγειακό θάνατο, συγκρινόμενη με την ημερήσια χορήγηση ασπιρίνης 325mg, κυρίως σε περιστατικά περιφερικής αγγειοπαθειας, τα οποία έδειξαν μεγάλη ετερογένεια έναντι των OEM ή ΑΕΕ. Οι διαβητικοί ασθενείς (n=3866) έδειξαν ανάλογη ανταπόκριση, με ελάττωση του θρομβωτικού κινδύνου (15,6% έναντι 17,7%) χωρίς αντίστοιχη αύξηση των αιμορραγικών συμβαμάτων.²⁹

Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 εκτιμήθηκε η παρατεταμένη χορήγηση τικαγρελορης σε 21162 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου 1-3 ετών. Αυτοί οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου- περιλάμβανε τον ΣΔ. Οι ασθενείς ελάμβαναν τικαγρελορη (90 mg ή 60 mg δις ημερησίως) ή placebo επιπρόσθετα στην ασπιρίνη. Σε τρία χρόνια, το καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος -OEM-ΑΕΕ) μειώθηκε με την τικαγρελορη 60 mg x2 συγκρινόμενη με το placebo (7,8% έναντι 9%). Τα αιμορραγικά συμβάντα αυξήθηκαν (2,3% έναντι 1,06%), χωρίς όμως να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ενδοκρανικές και στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες). Παρόμοια αποτελέσματα είχαμε και στους διαβητικούς (n=6806, 32% της μελέτης) με ελάττωση του θρομβωτικού κινδύνου με την τικαγρελορη στα 60 mgx2 ημερησίως, συγκρινόμενη με το placebo (που ήταν 11,6% έναντι 10%). Οι μείζονες αιμορραγίες στους διαβητικούς ήταν υψηλότερες σε αυτούς που ελάμβαναν τικαγρελορη συγκριτικά με το placebo (2,5% και 1,0%), και ήταν συγκρίσιμες με τους μη διαβητικούς ασθενείς²⁹.

Η μελέτη COMPASS σε ασθενείς με προηγμένη MI or CAD (n=27395, 38% με ΣΔ) έδειξε ότι η rivaroxaban 2,5 x2 ημερησίως συγχρηγούμενη με ασπιρίνη χαμηλής δόσης, ελάττωσε τον κίνδυνο MACE (4,1% vs 5,4%) και ειδικά στους διαβητικούς ασθενείς είχε μεγαλύτερο όφελος. Ενώ ο συνδυασμός αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο, υπήρχε ακόμη ένα επιλεγμένο κλινικό όφελος²⁹.

Συμπερασματικά, μετά από ένα επεισόδιο ACS, η χορήγηση DAPT για ένα έτος είναι δεδομένη. Αποκλιμάκωση της αγωγής μπορεί να γίνει μετά από 3 μήνες, εφόσον υπάρξουν αιμορραγίες. Μετά το ένα έτος, οι επιλογές περιλαμβάνουν μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή σε υψηλού θρομβωτικού και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου διαβητικούς ασθενείς, συνεχίζεται η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ασπιρίνη και χαμηλή δόση τικαγρελορης (PEGASUS-TIMI 54 study), ή ασπιρίνη και πολύ χαμηλή δόση rivaroxaban (COMPASS trial)²⁹

5.2 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΣΔ.

Άτομα με ΣΔ έχουν 40% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή (AF) σε σχέση με τους μη διαβητικούς.

Αντιθρομβωτική αγωγή

Αντιπηξια από το στόμα (OAC) συστήνεται σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς με AF και με CHA₂DS₂-VASc score >2 και >3 αντίστοιχα, αλλά μπορεί να δοθεί και σε χαμηλότερο score σε εξατομικευμένη βάση. Στις μελέτες συγκρίνοντας NOACs με VKA σε μη βαλβιδική AF, το ένα τρίτο των ατόμων ήταν διαβητικοί και έδειξαν παρόμοια συμπεριφορά με αυτούς που δεν είχαν ΣΔ. Πάντως, δεδομένου του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου στον ΣΔ, η θεραπεία με NOACs μεταφράζεται σε μεγαλύτερο όφελος, με κίνδυνο αιμορραγιών παραπλήσιο με αυτόν που έχουν και οι μη διαβητικοί. Αν το NOAC αντενδείκνυται, τότε η υποδόρια σύγκλιση του ωτιού του δεξιού κόλπου είναι μια επιλογή σε διαβητικούς και μη ασθενείς²⁹.

Οι ασθενείς με AF και OAC που εμφανίζουν ACS με ή χωρίς PCI συνήθως χρειάζονται συνδυασμένη θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (προτιμάται η κλοπιδογρελη) και NOAC (τα οποία προτιμώνται σε σχέση με τα VKA). Μετά από εκλεκτική PCI σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, όπου απαιτούνται OAC, η μετάβαση από την τριπλή θεραπεία (DAPT +OAC) στην διπλή αγωγή (SAPT+ OAC) θα πρέπει να γίνει σε αυτούς που ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι μικρός, ενώ ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγάλος. Οι οδηγίες από το ESC συνιστούν τριπλή θεραπεία τουλάχιστον για ένα μήνα, αν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent ξεπερνά τον αιμορραγικό κίνδυνο, ακολουθούμενη από αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κλοπιδογρελη κατά προτίμηση) και OAC μέχρι και 12 μήνες μετά την PCI. Στη συνέχεια λαμβάνουν μονοθεραπεία με NOAC για μεγάλο διάστημα, εκτός και αν επιβάλλεται η διπλή αγωγή από τον μεγάλο ισχαιμικό κίνδυνο και τον χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Αυτά ισχύουν για όλα τα άτομα άσχετα με το αν έχουν ΣΔ ή όχι, καθώς μη ειδικές μελέτες δεν έχουν διενεργηθεί σε αυτή την ομάδα.²⁹

5.3 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΣΔ

Η PAD υπολογίζεται ότι έχει προσβάλλει 202 εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο, και αυτά τα άτομα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για MACE, ο οποίος γίνεται ακόμη μεγαλύτερος, όταν το αρτηριακό υπόστρωμα προσβληθεί σε περισσότερα σημεία.

Στη συμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια, έχουμε δυο μικρές μελέτες που έχουν συγκρίνει την ασπιρίνη έναντι του placebo (the **POPADAD trial**) ειδικά στον ΣΔ και την **AAA trial** (που περιλάμβανε στο 3% ασθενείς με ΣΔ-n=88). Δεν έδειξε καμία διαφορά στη MACE, στην ομάδα των 4626 ασθενών (από τους οποίους οι 1256 ήταν διαβητικοί). Οι

οδηγίες επομένως δεν υποστηρίζουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε μη συμπτωματική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων και αυτά τα άτομα αντιμετωπίζονται με την πρωτογενή πρόληψη.²⁹

Στην συμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια, μια μετα-ανάλυση 17.000 ατόμων έδειξε ότι η ασπιρίνη ελάττωσε τα σοβαρά αγγειακά συμβάντα κατά 18,2 5 ανά έτος,

αντιρροπωντας οριακά, μια μη σημαντική αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών. Υποαναλυση 6452 ασθενών με PAD (21% και διαβητικοί) στη μελέτη **CAPRIE** έδειξε οριακό όφελος με την κλοπιδογρελη εναντι της ασπιρινης (3,71% εναντι 4.86%). Μια υποαναλυση ασθενων με PAD, στην μελέτη **CHARISMA** (n=3096, 36,2% με ΣΔ) έδειξε σημαντική διαφορά στην MACE συγκρίνοντας την ασπιρίνη+ κλοπιδογρελη, έναντι ασπιρίνης και placebo (7,6% vs 8.9%), χωρίς διαφορά στις σοβαρές αιμορραγίες. Η μελέτη **EUCLID** σύγκρινε κλοπιδογρελη με τικαγρελολη, σε 13885 συμπτωματικούς ασθενείς (από τους οποίους οι 38,4% ήταν διαβητικοί) και δεν βρέθηκε διαφορά στην MACE ή σε μείζονες αιμορραγίες, σε παρακολούθηση 30 μηνών, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι ΣΔ.²⁹

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αναφέρει ότι η ασπιρίνη, η τικλοδιπίνη, η τικαγρελολη ή η κλοπιδογρελη όταν χρησιμοποιήθηκαν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη, ελάττωσαν αποτελεσματικά τη MACE σε ασθενείς με PAD και ότι η τικλοδιπίνη, voraparaxar, και DAPT, αύξησαν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Η κλοπιδογρελη δε, έχει την καλύτερη ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, κάνοντας τη, προτιμώμενο παράγοντα. Στη μελέτη **COMPASS**, συμμετείχαν 7470 ασθενείς με PAD, από τους οποίους το 44% ήταν διαβητικοί, και τέθηκαν σε παρακολούθηση για 21 μήνες. Ο συνδυασμός rivaroxaban + aspirin ελάττωσε το MACE και τα μείζονα συμβάντα των άκρων, έναντι της ασπιρίνης μόνη της, σε παρόμοιο βαθμό και σε εκείνους που έπασχαν από ΣΔ. Αυτό αποδόθηκε στην μείωση των αρνητικών συμβάντων στα άκρα, σε όλη την ομάδα, συμπεριλαμβανομένης και του ακρωτηριασμού.²⁹

ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ

Οριακά δεδομένα προτείνουν ότι η DAPT (με ασπιρίνη και κλοπιδογρελη) είναι προτιμότερη μετά από εγχείρηση επαναγγειωσης του κάτω άκρου, ειδικά όταν περιλαμβάνει προσθετική παράκαμψη. Η μελέτη **VOYAGER PAD** περιλαμβάνει 6564 άτομα (το 40% ήταν διαβητικοί) ,συγκρίνοντας ασπιρίνη + rivaroxaban , έναντι μόνο της ασπιρίνης, μετά από επαναγγειωση του κάτω άκρου. Η μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία ελάττωσε το ποσοστό οξείας ισχαιμίας του άκρου, τους μείζονους ακρωτηριασμούς, το MI, το ισχαιμικό ΑΕΕ ή τον καρδιαγγειακό θάνατο. Μια αύξηση, όσον αφορά, την TIMI μείζονα αιμορραγία, αλλά όχι την BARC αιμορραγία, διαπιστώθηκε με την συνδυασμένη θεραπεία. Τα αποτελέσματά στην υποομάδα των διαβητικών αναμένονται.²⁸

5.4 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΣΔ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Στις μελέτες ειδικά των διαβητικών, η αντιθρομβωτική θεραπεία σε άτομα που υφίστανται ένα ΑΕΕ, είναι παρόμοια , άσχετα από την παρουσία ΣΔ ή όχι και γι αυτό οι μελέτες αναλύονται συγχρόνως.

ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ (ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ)

Στο οξύ εκτεταμένο ισχαιμικό ΑΕΕ , η επαναιμάτωση επιχειρείται είτε μέσω της θρομβολυσης, είτε μέσω της ενδοαγγειακής εμβολεκτομής, ακολουθούμενη από

αντιαιμοπεταλιακη μονοθεραπεια, συνήθως με την ασπιρίνη, χορηγούμενη 24ωρες αργότερα. Η μονοθεραπεια με τικαγρελορη έδειξε ανωτερότητα έναντι της ασπιρίνης και γι αυτό συστήνεται εάν η χορήγηση της ασπιρίνης αντενδείκνυται. Στο ελάσσων συμβάν (σύμφωνα με το NIHSS score<3) , υψηλού κινδύνου παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ (ΤΙΑ) ή ΤΙΑ που δεν απαιτεί θρομβολυση ή επεμβατικά μέτρα, η αντιαιμοπεταλιακη θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει άμεσα, εφόσον έχει αποκλειστεί το αιμορραγικό εγκεφαλικό. DAPT(aspirin and clopidogrel) συστήνεται,

έχοντας ευρήματα από τη **CHANCE** και **POINT** μελέτες (21% και 28% του πληθυσμού αντίστοιχα είχε ΣΔ) ξεκινώντας μέσα σε 24 ώρες από το συμβάν, για 21 μέρες, ακολουθώντας στη συνέχεια η κλοπιδογρελη. Η πιο πρόσφατη μελέτη **THALES** , περιέλαβε 11.016 άτομα (29% με ΣΔ) με ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ (NIHSS score<5, 29% με ΣΔ) μέσα σε 24 ώρες από την εμφάνιση, χορηγείται DAPT (ticagrelor+aspirin) ή ασπιρίνη μόνη για 30 μέρες. Το τελικό συμβάν ΑΕΕ ή θανάτου που συνέβησαν μέσα στις 30 μέρες ήταν 5,5% στην συνδυασμένη αγωγή, έναντι 6,6% αυτών που λάμβαναν μόνο ασπιρίνη.²⁹ Αλλά η συχνότητα αναπηρίας, δεν έδειξε διαφορά καθώς η DAPT σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση σοβαρής αιμορραγίας. Δεν υπήρξε καμία συμφωνία σε καμία από τις μελέτες ότι η υποομάδα των διαβητικών συμπεριφέρεται διαφορετικά, και γι αυτό η DAPT στον ΣΔ θα πρέπει να ξεκινήσει μέσα σε 24 ώρες, σε οξύ ΑΕΕ που δεν χρειάζεται θρομβολυση ή θρομβεκτομη και να συνεχιστεί για 21-30 ημέρες. Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν την ιδανική διάρκεια χορήγησης DAPT μετα από οξύ έλασσον ΑΕΕ, ή το όφελος της DAPT ακολουθώντας τη θεραπεία επαναιματοωσης.²⁹

ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ Β-ΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ, ΜΗ- ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ, ΑΕΕ κ ΣΔ

Το αποτέλεσμα της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ/ ΤΙΑ είναι γνωστό, από τον συνδυασμό κλοπιδογρελης + ασπιρίνης ή ασπιρίνης και διπυριδαμολης. Το όφελος της ασπιρίνης (75-150 mg/d) φαίνεται πιο έντονο στις πρώτες 6-12 εβδομάδες του συμβάντος, ενώ ο συνδυασμός με την διπυριδαμολη, ίσως να προσφέρει για μεγαλύτερο διάστημα προστασία. Η κλοπιδογρελη είναι το ίδιο καλή με τον συνδυασμό ασπιρίνης+διπυριδαμολης στην β'γενη προφύλαξη²⁸.

Η DAPT για μεγάλο διάστημα δεν συστήνεται, επειδή προκαλεί αιμορραγίες χωρίς το ανάλογο όφελος.

Για την διαχείριση ατόμων με ΣΔ, η ασπιρίνη χορηγείται 24 ώρες μετά από ένα οξύ επεισόδιο που απαιτεί θεραπεία επαναιμάτωσης, ακολουθούμενη με αλλαγή σε κλοπιδογρελη 3 μήνες αργότερα (ή συνεχίζει με ασπιρίνη και προστίθεται σ αυτή διπυριδαμολη). Σε αυτούς που δεν θα λάβουν θεραπεία επαναιματοωσης, η DAPT χορηγείται εξαρχής (αφού αποκλειστεί αιμορραγικό ΑΕΕ) και συνεχίζεται για 21 ημέρες, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με κλοπιδογρελη (ή συνδυασμό ασπιρίνης+ κλοπιδογρελης) που ανταποκρίνεται σε όλα τα άτομα, είτε έχουν ΣΔ είτε όχι.²⁹

Β-ΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΕΕ ΜΕ (ΜΗ-ΒΑΛΒΙΔΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ) ΑF & ΣΔ

Η αντιπηξια επιβάλλεται σε άτομα με ΑF και αυξημένο CHAD2D1-VASc score >3 και ΣΔ.

Η ανωτερότητα των DOACs, καθώς έχουν ελαττωμένο αιμορραγικό κίνδυνο και χωρίς να χρειάζεται παρακολούθηση, δίνουν ένα πλεονέκτημα αυτών, έναντι των VKAs. Η ανάλυση μεγάλων μελετών (**RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF and ENGAGE AF -TIMI 48**) από τις οποίες, οι διαβητικοί είναι 23%, 25%, 40% και 36% αντίστοιχα(ΠΙΝ 4), σε ένα πληθυσμό 70.000 ατόμων με μη βαλβιδική AF και με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ, αποδεικνύει ότι η dabigatran και οι άλλοι αναστολείς του FXa (arixaban, rivaroxaban, edoxaban) είναι το ίδιο αποτελεσματικά με την βαρφαρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις ανώτερα, στην πρόληψη ΑΕΕ, με ελαττωμένο αιμορραγικό κίνδυνο.²⁹

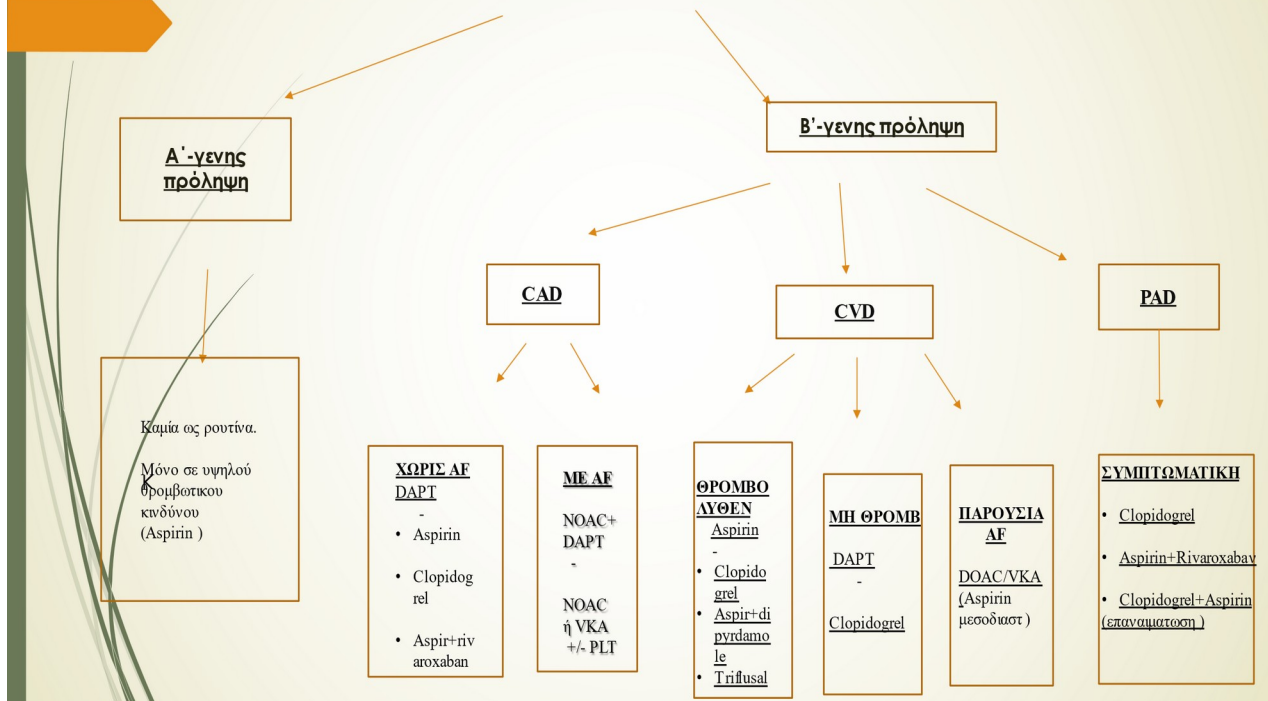
Υπό ανάλυση αυτών στους ΣΔ ασθενείς, έδειξε παρόμοια αντι-θρομβωτικά οφέλη με τα DOACs, αλλά η μείωση του αιμορραγικού κινδύνου φαίνεται να είναι μειωμένη.

Στη μελέτη **AVERROES** (20% με ΣΔ) φάνηκε ότι η arixaban ήταν η μόνη που έδειξε ανωτερότητα από την ασπιρίνη στην πρόληψη MACE (ΑΕΕ, συστηματική εμβολή, ΜΙ και αγγειακό θάνατο) με παρόμοιο αιμορραγικό κίνδυνο (χωρίς να έχουν αναλυθεί τα δεδομένα για την υποομάδα των διαβητικών).

Συμπερασματικά, τα αποδεικτικά στοιχεία των NOAC, σε άτομα με ΣΔ και AF, με ή χωρίς ιστορικό ΑΕΕ, πληρούν τα κριτήρια και χωρίς να έχουν εκτεταμένο αιμορραγικό κίνδυνο: Τα NOACs προτιμώνται από τα VKAs.²⁹

Με δυο μελέτες, τις **RAF κ RAF-NOACs**, οι American Heart Association / American Stroke Association 2018/2019 συστήνουν τα ξεκινήσουν τα NOAC 4-14 μέρες μετά από ένα οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο European Heart Rhythm Association - ESC δίνει μια αυστηρότερη σύσταση με τον κανόνα 1-3-6-12 ημερών. Δηλαδή τα DOACs χορηγούνται 1 μέρα μετά από ΤΙΑ, 3 μέρες μετά από ήπιο ΑΕΕ (NIHSS<3), 6 μέρες μετά από ένα μέτριο ΑΕΕ (NIHSS < 8-15), και 12 μέρες μετά από ένα βαρύ ΑΕΕ (NIHSS >16). Αυτός ο κανόνας στηρίζεται στην εμπειρία και σε συμφωνία, χωρίς να υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν αυτή την απόφαση. Η χρήση LMWH πριν ή μαζί με τα VKAs πλέον δε συνιστάται καθολικά.²⁹

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΣΔ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Ενώ ένας μεγάλος αριθμός μελετών διερευνά την καλύτερη αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με αγγειακές παθήσεις, υπάρχει ακόμη διακριτή έλλειψη μελετών στον ΣΔ , ειδικά στην δευτερογενή πρόληψη.

Η ετερογένεια του αγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΣΔ , ακόμη και στο ίδιο άτομο, κατά την διάρκεια και την εξέλιξη της νόσου, και κατά την ανάπτυξης των επιπλοκών της , κάνουν πολύπλοκες τις παρούσες οδηγίες και δίνουν τον χώρο για να γίνουν μελέτες , ώστε αυτές να μετατραπούν σε ισχυρές συστάσεις.

Δύσκολη παράμετρος ακόμη αποτελεί η έλλειψη βιοδεικτών, οι οποίοι να προβλέπουν με ακρίβεια τον θρομβωτικό ή τον αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς και την ανταπόκριση στην χορηγούμενη θεραπεία.

Επιπλέον, απαιτούνται ειδικές περαιτέρω μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς, που να μην αποτελούν μια υπο-ομάδα ανάλυσης ενός ευρύτερου πληθυσμού , αλλά να είναι αποτέλεσμα συνεργασίας μεταβολικών και αγγειακών αποτελεσμάτων, σε σωστά οργανωμένες μελέτες , για τον υψηλού κινδύνου διαβητικό πληθυσμό.²⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ΣΔ αποτελεί μια θρομβωτική κατάσταση με κυριο χαρακτηριστικό την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Α' γενης πρόληψη: Μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (SAPT) σε νέους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου

Β' γενης πρόληψη : Εξατομίκευση

- Μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (SAPT) σε χρονίως πάσχοντες ασθενείς από στεφανιαία νόσο ,περιφερική αγγειοπάθεια, ισχαιμικό ΑΕΕ, απουσία κολπικής μαρμαρυγής
- Διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σε οξεία καρδιακά συμβάντα στην πρώιμη φάση αυτών
- Αντιαιμοπεταλιακό και rivaroxaban (SAPT+DOAC) σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική νόσο στεφανιαίων ή περιφερικών αγγείων, χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου
- Σε ασθενείς με ΚΜ προάγεται τις περισσότερες περιπτώσεις η χρήση NOAC έναντι των κουμαρινικών.

Νέες κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων (όπως η abelacimab και Asundexian κα.) καθώς και νέα αντι-αιμοπεταλιακά φάρμακα (όπως πχ οι ανταγωνιστές των υποδοχέων PAR-4, αναστολείς της 12- LOX) δοκιμάζονται Μέχρι στιγμής, σχετίζονται με μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο και υπόσχονται πολλά για τη θεραπεία της θρομβωτικής νόσου.

Νέες ειδικές μελέτες , αποκλειστικά και μόνο για διαβητικούς ασθενείς, επιβάλλεται να διενεργηθούν μελλοντικά , ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη αντιθρομβωτική αγωγή , στον υψηλού κινδύνου διαβητικό πληθυσμό.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

1. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. PubMed. Published 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/#>
2. Karthika Nellaiappan, Kuman Preeti, Dharmendra Kumar Kharti, Shashi Bala Singh .Diabetic Comlications : An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies Curr Diabetes Rev. 2022;18(1): e030821192146
PMID: 33745424 Doi:10.2174/1573399817666210309104203.
3. American Society of Hematology, Research That Revolutionized Patient Care 50 Years in Hematology; 2008.
<https://www.hematology.org/media/hematology/files/about/50thanniversarylaybrochure.pdf?la=en&hash=232800961A41E70D94F6B525AA4208E6>
5. Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when and for how long? European Heart Journal. 2021;42(23):2235-2259 Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab128>
6. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals “angry” platelets . Cardiovascular diabetology. 2016;15 (1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0373-x>
7. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology : Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. The Scientific World Journal. 2014;2014:1-16. Doi: <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
8. Santilli F, Simeone P, Liani R, Davi G. Platelets and diabetes mellitus. Prostaglandins & Other Lipid Mediators. 2015;120:28-39. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.05.002>
9. Audoly LP, Rocca B, Fabre JE, et al. 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 (24):2833-2840. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.24.2833>
10. Fejes Z, Poliska S, Czimmerer Z, et al. Hyperglycemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2RY12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. Thrombosis and Haemostasis. 2017;117(03):529-542 Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-040322>
4. 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. Thrombosis and Hemostasis. 1994;72(6):912-918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740463/>
11. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10 (7):1220-1230. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x>

12. Hernandez Vera R, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Pena E, Badimon L., Platelets Derived From the Bone Marrow of Diabetic Animals Show Dysregulated endoplasmic Reticulum Stress Proteins That Contribute to Increased Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* , 2012;32(9):2141-2148 Doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.255281>
13. Kearny K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: A therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovascular Diabetology*, 2017;16(1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
14. Wang Y, Beck W, Deppisch R, Marshall SM, Hoenich NA, Thomson MG. Advanced glycation and products elicit externalization of phosphatidylserine in a subpopulation of platelets via 5-HT_{2A/2C} receptors. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2007;293(1):C328-336.
15. Alzahrani S, Ajjan R. Review article: Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes and vascular disease Research*, 2010;7(4):260-273
16. Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, et al. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood*. 2013;122(1):134-142
17. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European heart journal*. 2010; 31(24):3006-3016. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>
18. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *European Heart Journal*, 2010;31(10):1257-1265. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq021>
19. 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(1): e013894, doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013894>
20. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2020;42(5). Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
21. Overvad TF, Skjoth F, Lip GYH, et al. Duration of diabetes mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2015;46(8):2168-2174, doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009371>
22. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *Journal of General Internal Medicine*. 2010;25(8):853-858, doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>
23. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(10):15185-1525, doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>

24. Zelnikere TA, Bonaca Mp, Furtado R, et al. Effect of Dabagliflozin on Atrial Fibrillation in patients with type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE- TIMI 58 Trial. *Circulation*, Published online January 27,2020 doi:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044183>
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*.2019;41(2). Doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
26. Marco Heestermans, Geraldine Poenou, Hind Hamzeh-Cognasse et al. Anticoagulants : A Short History , Their Mechanism of Action , Pharmacology, and Indications. *Cells*.2022 Oct 13;11(20):3214. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11203214>
27. Stefan Heitmeier, Mayken Visser, Adrian Tersteegen et al. Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor XIA.-PubMed. *J Thromb Haemost*. 2022 Jun ; 20(6) : 1400-1411.Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15700>. Epub 2022 Mar 25
28. Arjun Majithia, Deepak L Bhatt. Novel Antiplatelet Therapies for Atherothrombotic Diseases- PubMed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019 Apr,39(4):546-557Doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310955>
29. Ramzi A.Ajjan, Noppadol Kietsiroje, Lina Badimon, Gemma Vilahur et al. Antithrombotic therapy in diabetes: Which, When, and for how long? *European Heart Journal* (2021) 42,2235-2259doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab128>
30. Giuseppe Patti, Ilaria Cavallari, Felicita Andreotti, Paolo Calabro, Plinio Cirillo et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new – generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol*.2019 Feb;16(2):113-130. Doi:<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0080-2>