

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ
ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ
ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΜΟΥΡΟΥΖΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Μουρούζη Κωνσταντίνου

Εξεταστική Επιτροπή

- Σιάσος Γεράσιμος, Επιβλέπων
- Κυρίση Ελένη,
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Μουρούζη Κωνσταντίνου , συνεδρίασε σήμερα.../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Μουρούζη Κωνσταντίνου με τίτλο **«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Σιάσος Γεράσιμος , Επιβλέπων (Υπογραφή) _____

Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____

Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεράσιμο Σιάσο, με την καθοδήγηση του οποίου δημιουργήθηκε το εργαλείο με βάση το οποίο κατέστη δυνατή η εκπόνηση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας. Οι καίριες παρατηρήσεις του απεδείχθησαν καθοριστικές για την συγγραφή της παρούσας εργασίας. Ο κος Σιάσος δεν αποτελεί για μένα μόνο ακαδημαϊκό δάσκαλο αλλά και πρότυπο επιστήμονα και ανθρώπου.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω επίσης στον Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, καθώς μας έδωσε την ευκαιρία να έρθουμε σε επαφή με κορυφαίους επιστήμονες των Ιατρικών επαγγελμάτων και να αντλήσουμε από την πλούσια εμπειρία και τη γνώση τους.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την πραγματικά ακαταπρόνοητη Καθηγήτρια κ. Ελένη Κυρίτση, η οποία με την πολυσχιδή της κατάρτιση και την αξιοθαύμαστη ικανότητα επικοινωνίας και καθοδήγησης των φοιτητών, συνέβαλλε τα μέγιστα για την ολοκλήρωση της Διπλωματικής μου Εργασίας.

*Αφιερώνεται στην κόρη μου, την μικρή μου Ίριδα-Άννα
που πριν λίγες εβδομάδες ήρθε στον κόσμο και έδωσε άλλο χρώμα στη
ζωή μου!*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗ	11
Επιδημιολογία στεφανιαίας νόσου	11
Παθοφυσιολογία στεφανιαίας νόσου.....	12
Οξεία στεφανιαία σύνδρομα.....	15
Μηχανισμοί αθηροθρόμβωσης	15
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ: ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ P2Y12	22
Ασπιρίνη	22
Αναστολείς υποδοχέα ADP/P2Y12	23
Θειενοπυριδίνες: κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη.....	23
Τικαγρελόρη.....	25
Νεότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες	25
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	28
Σύγκριση βραχυχρόνιας έναντι μακροχρόνιας αγωγής. Δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις	28
Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική για 6 μήνες έναντι 24 μηνών	40
Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική: δεδομένα από μετα-αναλύσεις	43
Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από έμφραγμα ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Δεδομένα από κλινικές μελέτες και μεταanalύσεις	48
Επιλογή σχήματος και διάρκειας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής: Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.....	58
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	70
Επίδραση του είδους της ενδοπρόσθεσης (BMS ή DES) στην αποτελεσματικότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής	71

Επίδραση του είδους του χορηγούμενου φαρμάκου στη διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής	72
Η σημασία των ανατομικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών βλαβών ..	73
Η επίδραση των συννοσηροτήτων στην διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής	73
Αντοχή στη δράση του χορηγούμενου αντισταμοπεταλιακού παράγοντα.....	74
Η επίδραση των υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων και του τρόπου ζωής στην αποτελεσματικότητα της αντισταμοπεταλιακής αγωγής.....	77
Κάπνισμα	78
Φυσική δραστηριότητα.....	79
Διατροφή και Σωματικό βάρος	80
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	82
ΣΚΟΠΟΣ.....	84
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	84
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	85
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	89
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	98
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	109
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	109
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	111
ABSTRACT	113
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αιμοπετάλια έχουν μεγάλη σημασία στο μηχανισμό της θρόμβωσης και για αυτό αποτελούν και καίριο στόχο της φαρμακευτικής θεραπείας στα πλαίσια της αντιμετώπισης των ασθενών με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) μετά από την αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Το πιο κοινό φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας που δρα έναντι των αιμοπεταλίων είναι η ασπιρίνη, η οποία αναστέλλει την παραγωγή του αραχιδονικού οξέος και στη συνέχεια θρομβοξανής A_2 (TXA_2) μέσω της μη αντιστρεπτής αναστολής της κυκλοξυγενάσης (COX). Η θειενοπυριδίνη κλοπιδογρέλη, η οποία αναστέλλει την πρόσδεση της ADP στους υποδοχείς $P2Y_{12}$ των αιμοπεταλίων είναι το επόμενο χρονικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο με ευρεία χρήση. Στις νεότερες θεραπευτικές επιλογές ανήκουν η θειενοπυριδίνη πρασουγρέλη αλλά και η τικαγρελόρη, η οποία ανήκει στις κυκλοπεντυλτριαζολοπυριμιδίνες. Η τικαγρελόρη, σε αντίθεση με τη μη αντιστρεπτή δράση κλοπιδογρέλης και πρασουγρέλης χαρακτηρίζεται από την αναστρέψιμη αναστολή της ενεργότητας των αιμοπεταλίων και συνδέεται σε διαφορετική θέση στον υποδοχέα από αυτήν που προσδένεται η ADP.

Στην τρέχουσα κλινική καθημερινότητα επιλέγονται συνδυασμοί διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με πρώτο φάρμακο την ασπιρίνη και δεύτερο ένα εκ των κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη ανάλογα χρονική διάρκεια εγκατάστασης της στεφανιαίας νόσου (οξεία ή χρόνια) ενώ η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται ανάλογα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέλη και τικαγρελόρη) αυξημένη αποτελεσματικότητα έναντι αυτής που επιδεικνύει η ασπιρίνη ή η κλοπιδογρέλη. Αυτή η αύξηση της αποτελεσματικότητας μεσολαβείται μέσω σύνθετων μηχανισμών αλλά συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες. Το κλινικό ερώτημα για την ιδανική διάρκεια που πρέπει να έχει η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είναι επίκαιρο όσο ποτέ και αντικείμενο εντατικής έρευνας, με στόχο την επίτευξη ισορροπίας ανάμεσα στην ανάγκη για προφύλαξη για θρομβωτικά συμβάμματα και προστασία από αιμορραγίες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης μακροπρόθεσμης έναντι βραχυπρόθεσμης διάρκειας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ως προς τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική.

Τα αποτελέσματα της εργασίας δύναται να αναδείξουν τη βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική αλλά και του κινδύνου για μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία. Επίσης θα μελετηθεί η επίδραση της βραχυπρόθεσμης ή μακροπρόθεσμης διάρκειας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη στην ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα στην παραπάνω κατηγορία ασθενών.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος όπου γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος και αναφορά στην σημασία της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Επίσης γίνεται αναφορά στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία όσο αφορά τις κλινικές μελέτες και μεταanalύσεις που αφορούν την κλινική αποτελεσματικότητα της διαφορετικής διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και των παραγόντων που το επηρεάζουν.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Επιδημιολογία στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι την πλέον σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως και ειδικά στις δυτικές κοινωνίες. Η επίπτωσή βαίνει αυξανόμενη δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού και του δυτικού τρόπου ζωής που περιλαμβάνει συνήθειες όπως το κάπνισμα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η διατροφή με αυξημένη περιεκτικότητα σε ζωικά, κορεσμένα λίπη [1]. Οι εκδηλώσεις της ΣΝ αφορούν είτε τη χρόνια εξέλιξη ΣΝ και ορίζεται ως σταθερή ΣΝ είτε τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) τα οποία περιλαμβάνουν την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (διατοιχωματικό έμφραγμα) (STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (υπενδοκάρδιο έμφραγμα) (non-STEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction) [2].

Η ΣΝ παρουσιάζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η πρόληψη της αφορά την πρωτογενή πρόληψη, πριν την εγκατάσταση των αθηρωματικών, αγγειακών, αλλά και με τη δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη όταν έχουν ήδη εγκατασταθεί οι βλάβες με σκοπό την προφύλαξη από νέα συμβάμματα και την καθυστέρηση της προόδου/επανεκδήλωσής τους [2]. Φαρμακευτικοί παράγοντες που χορηγούνται για την πρωτογενή/δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ και των εκδηλώσεων της είναι η χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, και οι νεότεροι πρασουγρέλη και τικαγρελόρη), οι β-αναστολείς, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι αναστολείς του β-HMGCοA, η σύσταση για διατροφικές συνήθειες που ομοιάζουν με της μεσογειακής διατροφής, της τακτικής φυσικής άσκησης, περιορισμού του ψυχολογικού στρες και τη διακοπή του καπνίσματος [3]. Σημαντικής θεραπευτικής σημασίας είναι η διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για την αντιμετώπιση των αιμοδυναμικών διαταραχών που προκύπτουν από τις αθηρωματικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων, την οποία συμπληρώνουν φαρμακευτικές ουσίες που παρατέθηκαν ανωτέρων [4].

Παθοφυσιολογία στεφανιαίας νόσου

Οι αθηρωματικές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία ξεκινούν ήδη από την παιδική ηλικία, αναπτυσσόμενες κατά τη διάρκεια της ζωής και η παρουσία των των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου επάγει την περαιτέρω ανάπτυξη της ΣΝ. Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου δρουν συνεργία για την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας, η οποία αποτελεί την παθοφυσιολογική μονάδα της ΣΝ. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκουν το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔΙΙ), ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος. Από την άλλη το άρρεν φύλο, η ηλικία και η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού για ΣΝ συνιστούν τους κλασικούς μη-τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου [5].

Παρουσία ενός ή περισσότερων εκ των ανωτέρω παραγόντων κινδύνου η φυσιολογική λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου διαταράσσεται, επάγοντας τη δημιουργία της αρχικής βλάβης για την εμφάνιση των αθηροσκληρωτικών βλαβών [6]. Το ενδοθήλιο αφορά την επιφανειακή στιβάδα κυττάρων που επενδύει το εσωτερικό των αγγείων του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας. Δεν παίζει μόνο το ρόλο ενός μηχανικού φραγμού αλλά και ένα σύνθετο όργανο με πλούσια ενδοκρινή και παρακρινή δράση. Σύμφωνα με αυτό, το ενδοθήλιο δρα παράγοντας πλήθος μεταβιβαστών που ρυθμίζουν τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες, την συστηματική φλεγμονή, τον τόνο των αγγείων, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και τις οδούς πήξης και θρόμβωσης στο αίμα [6]. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο χαρακτηρίζεται από την διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στις αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές καταστάσεις και τις ακριβώς αντίθετες-ανταγωνιστικές δράσεις [7].

Η εγκατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας οδηγεί στην εμφάνιση των πρωταρχικών βλαβών στο αρτηριακό τοίχωμα, ήτοι των λιπωδών γραμμώσεων, οι οποίες αθροίζονται, μεγεθύνονται και οδηγούν στην εγκατάσταση και εκδήλωση του αθηρώματος [8]. Η σύσταση της αθηρωματικής πλάκας ποικίλλει από βλάβη σε βλάβη. Τα γενικά χαρακτηριστικά αφορούν πάντως την ύπαρξη ενός λιπώδους πυρήνα με άφθονες συσσωρεύσεις από εστέρες χοληστερόλης, τριγλυκερίδια, υπολείμματα κυττάρων και εξωκυττάριας αθροίσεις χοληστερόλης που σταδιακά αυξάνονται σε μέγεθος. Επίσης

διαφορετικοί πληθυσμοί φλεγμονωδών κυττάρων διηθούν στα διαφορετικά στάδια την αθηρωματική πλάκα και οι αρθροίσεις των επάγουν και διαμεσολαβούν για την εξέλιξη της πλάκας συμβάλλοντας καθοριστικά στην σύσταση της. Ο πυρήνας καλύπτεται από ένα κάλυμμα ινικής αποτελούμενο από ίνες κολλαγόνου ενώ περιφερικότερα και προοδευτικά όλο και κεντρικότερα παρατηρούνται εστίες αποτιτάνωσης [8].

Σε γενικές γραμμές, ο διαφορετικός τύπος της αθηρωματικής πλάκας σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για το διαφορετικό κλινικό φαινότυπο της σταθερής στεφανιαίας νόσου και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Συγκεκριμένα, οι κλινικές εκδηλώσεις της σταθερής ΣΝ σχετίζονται με αθηρωσκληρωτικές πλάκες που αποτελούνται από έναν μικρό σε μέγεθος και σταθερό σε σύσταση πυρήνα λιπιδίων. Η αθηρωματική πλάκα καλύπτεται από έναν παχύ ινώδη χιτώνα που της προσδίδει «σταθερότητα» εν συγκρίσει με την «ευάλωτη αθηρωματική πλάκα», η οποία αποτελείται από έναν πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα που καλύπτεται από λεπτή ινώδη κάψα και είναι επιρρεπής σε ρήξη, συσσώρευση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβων, την οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων και την κλινική εκδήλωση των ΟΣΣ [8]. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία διάβρωσης ή εξέλκωσης του ινώδους καλύμματος της πλάκας οδηγεί στην αποκάλυψη εξαιρετικά θρομβογόνων μορίων στα συστατικά του κυκλοφορούντος αίματος που ενεργοποιούν την πρωτογενή αιμόσταση, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον δευτερογενή σχηματισμό του θρόμβου [9].

Είναι γνωστό ότι στα πλαίσια της φυσιολογικής ενδοθηλιακής λειτουργίας, το ενδοθήλιο παράγει μονοξείδιο του αζώτου (NO, nitric oxygen) με τη βοήθεια του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση από το αμινοξύ L-αργινίνη [10]. Το μονοξείδιο του αζώτου είναι το κύρια υπεύθυνο μόριο που εμπλέκεται στη διατήρηση της ομοιόστασης των αγγείων [10]. Όταν η ενδοθηλιακή λειτουργία διαταραχθεί, η μειωμένη παραγωγή NO αδυνατεί να δράσει πλέον ρυθμιστικά και προφυλακτικά και για αυτό το λόγο η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί στην ουσία βασικό στοιχείο που συνεισφέρει στην εξέλιξη των αγγειακών βλαβών [11].

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επιτρέπει την παραγωγή μεγάλων συγκεντρώσεων ελεύθερων ριζών οξυγόνου με πιο σημαντικές το υπεροξείδιο του οξυγόνου και τον περοξυνιτρίτη που εμπλέκονται σημαντικά στην

οξειδωτική μετατροπή των κυκλοφορούντων μορίων της λιποπρωτεΐνης χαμηλού μοριακού βάρους (LDL) στην οξειδωμένη μορφή της oxLDL, που με τη σειρά της διαπερνά τις επιφανειακές αγγειακές δομές και επικάθεται υπενδοθηλιακά όπου και αθροίζεται [12]. Η άθροιση τέτοιων οξειδωτικών μορίων ενεργοποιεί και επάγει την συσσώρευση των μονοκυττάρων, τη μετατροπή τους σε ενεργοποιημένα μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν μέσω ειδικών υποδοχέων επιφανείας τα μόρια της oxLDL. Μέσα από αυτή τη διαδικασία σχηματίζονται τα αφρώδη κύτταρα, τα οποία σταδιακά αθροίζουν ενδοκυτταρικά λιπίδια, αυξάνονται σε μέγεθος, απελευθερώνουν χημειοτακτικούς παράγοντες και επάγουν την έκλυση πλήθους φλεγμονωδών παραγόντων από την κυκλοφορία του αίματος οι οποίοι προσδένονται σε υποδοχείς που εκφράζονται στο αρτηριακό τοίχωμα. Από τους πλέον σημαντικούς μεσολαβητές είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), ιντερλευκίνες (IL) όπως οι IL-1, IL-6, και τα μόρια προσκόλλησης διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1), αγγειακό μόριο προσκόλλησης 1 (VCAM-1, vascular adhesion molecule 1) και P-σελεκτίνη [13].

Η ύπαρξη χαμηλής διατμητικής τάσης σε θέσεις όπου επισυμβαίνει διακλάδωση στεφανιαίων αρτηριακών κλάδων αποτελεί σημαντικό παράγοντα επαγωγής της εμφάνισης αθηρωματικών βλαβών. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι αθηρωματικές πλάκες στις περιοχές με χαμηλή διατμητική τάση εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και σχετίζονται εντονότερα με αθηροθρομβωτικά φαινόμενα [14]. Φαίνεται μάλιστα ότι αυτή η χαμηλή διατμητική τάση που παρατηρείται στα σημεία διακλάδωσης αφορά και μειωμένη παραγωγή NO στα σημεία αυτά, κάτι που συνδέει παθοφυσιολογικά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μηχανικούς, ανατομικούς παράγοντες για τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας [15].

Διάφορες μελέτες κατέδειξαν την διαφορετική απάντηση σε δραστικούς παράγοντες ανάλογα με την παρουσία ή όχι ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Για παράδειγμα οι Ludmer και συν. έδειξαν ότι η έγχυση ακετυλοχολίνης, η οποία φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή, σε ασθενείς με αρχόμενες ή σοβαρές στενώσεις στον πρόσθιο κατιόντα, οδήγησε σε παράδοση αγγειοσύσπαση στα στεφανιαία αγγεία που παρουσίαζαν αθηρωματικές βλάβες. Η παράδοση αυτή αγγειοσύσπαση φαίνεται να ακολουθεί δοσοεξαρτώμενο πρότυπο και

σχετίζεται με την παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της χαμηλής παραγωγής NO από το πάσχον ενδοθήλιο [15, 16]. Αντίθετα, η παρατήρηση αυτή δεν καταγράφεται όταν εγχύεται τοπικά νιτρογλυκερίνη (η οποία δρα χωρίς να μεσολαβούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα απευθείας στα λεία μυϊκά κύτταρα) [17], κάτι που υπογραμμίζει το ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην εξέλιξη της ΣΝ.

Οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Με την επιβαρυντική και συνεχή επίδραση των παραγόντων κινδύνου οι βλάβες στα αγγεία εξελίσσονται και επάγουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι ένα κλινικά καταστροφικό γεγονός που εκδηλώνεται με την συμπτωματολογία των ΟΣΣ [18]. Η κατάσταση είναι τέτοια, που ελλοχεύει αυξημένος κίνδυνος για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ακόμα και μέσα στην πρώτη ώρα από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, κάτι που οφείλεται μάλλον σε κυκλώματα ηλεκτρικής αστάθειας. Εν τούτοις, η πιο συχνή κλινική εικόνα είναι εκείνη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, είτε διατοίχωματικού-που αφορά την περίπτωση πλήρους απόφραξης του αυλού, είτε υπενδοκάρδιου κατόπιν μερικής απόφραξης του αρτηριακού αυλού από τον νεοσχηματιζόμενο θρόμβο [19]. Αυτό που φαίνεται να συμβαίνει βασικά είναι ότι η παραγωγή μεταλλοπρωτεασών (MMPs), δηλαδή ενζύμων που σχετίζονται με την αποδόμηση του ινώδους καλύμματος της αθηρωματικής πλάκας, υπερκερνά την παραγωγή των των ιστικών αναστολέων τους (TIMPs), με αποτέλεσμα την ύπαρξη αστάθειας ανάμεσα στην παραγωγή και αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ρήξης τελικά της αθηρωματικής πλάκας [20]. Στην περίπτωση της σταθερής ΣΝ, η κλινική εκδήλωση της τυπικής σταθερής στηθάγχης αφορά την εμφάνιση οπισθοστερνικού άλγους μετά από άσκηση, πλούσιο γεύμα ή μετά από έντονο συναισθηματικό στρες, στο έδαφος σημαντικών αιμοδυναμικά στενώσεων που δυσκολεύουν την άρδευση και μεταβολισμού του μυοκαρδιακού μυός [21].

Μηχανισμοί αθηροθρόμβωσης

Τα επιμέρους στοιχεία της φυσιολογικής αιμοστάσης αφορούν βασικά 3 στάδια. Το πρώτο αφορά την αύξηση του τόνου των αγγείων και την αγγειοσύσπασση με στόχο τον περιορισμό της έκτασης και της έντασης της

τοιχωματικής βλάβης. Στη συνέχεια επιτελείται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την οποία ακολουθεί η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Κεντρικός μεσολαβητής της αιμόστασης είναι τα αιμοπετάλια. Αυτά είναι είναι απύρρηνα κυτταρικά θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων που παράγονται στο μυελό των οστών και έχουν διάρκεια ζωής στο αίμα για 7 έως 10 ημέρες [22]. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν διάφορα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνειά τους με πιο σπουδαίες τις γλυκοπρωτεΐνες GPIa/IIa και GP IIb/IIIa που εμφανίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης [22].

Τα αιμοπετάλια περιέχουν μια σειρά από κοκκία, καθένα εκ των οποίων έχει διαφορετικό περιεχόμενο και δραστικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, τα κοκκία α περιέχουν δραστικά μόρια όπως ινωδογόνο, φιβρονεκτίνη, τον παράγοντα von Willebrand, τη θρομβοσπονδίνη, τη βιτρονεκτίνη τον προερχόμενο από τα αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF), τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα (TGF), διάφορες χημειοκίνες και τον αιμοπεταλιακό παράγοντα-4 (PF-4). Από την άλλη πλευρά, τα πυκνά κοκκία περιέχουν την διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), σεροτονίνη και ασβέστιο [23].

Από το μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος προκύπτουν μόρια τα οποία σχετίζονται σημαντικά με το μηχανισμό της αιμόστασης. Πιο συγκεκριμένα αυτά φαίνεται να είναι προστακυκλίνη I₂ και η θρομβοξανή A₂ [24]. Η προστακυκλίνη παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και δρα ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας ενώ αναστέλλει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων, επάγοντας τη διατήρηση φυσιολογικού τόνου των αρτηριών. Η θρομβοξανή A₂ προέρχεται κατά κύριο λόγο από τα αιμοπετάλια και διαθέτει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, ενώ επάγει την συσώρευση και ενεργοποίηση των ίδιων των θρομβοκυττάρων .

Το φυσιολογικό ενδοθήλιο παίζει κύριο ρόλο στη διατήρηση της αγγειακής ομοιοστασίας, όχι μόνο εκκρίνοντας NO και προστακυκλίνη αλλά και μια άλλη σειρά από δραστικούς παράγοντες [25]. Για παράδειγμα, παράγει ένζυμα που μεταβολίζουν το ADP αναστέλλοντας την συγκεκριμένη οδό συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επίσης εκκρίνει μόρια που αδρανοποιούν τη θρομβίνη (μέσω αλληλεπίδρασης με την αντιθρομβίνη-III), τον παράγοντα Χα και άλλους παράγοντες πήξης. Συν τοις άλλοις, ευοδώνει την απελευθέρωση

στην κυκλοφορία του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), που εμπλέκεται στην ινωδόλυση και την αποτροπή επέκτασης του σχηματιζόμενου θρόμβου [26].

Η επιφανειακή βλάβη ή εξέλκωση στο αγγειακό τοίχωμα που επάγεται από την παρουσία στους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου επάγει την αποκάλυψη της εξαιρετικά θρομβογόνου εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στα κυκλοφορούντα στοιχεία του αίματος, κάτι που τελικά επάγει την συνάθροιση των αιμοπεταλίων [27]. Συγκεκριμένα, ο παράγοντας Von Willebrand παίζει σημαντικότερο ρόλο στη διαμεσολάβηση της πρόσδεσης των μορίων κολλαγόνου στο τοίχωμα των αγγείων με υποδοχείς που εκφράζουν τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, μέσω μια γλυκοπρωτεϊνικής γέφυρας της ειδικής γλυκοπρωτεΐνης GP-Ib-V-IX, κάτι που επάγει την πρόσδεση τους στη θέση της τοιχωματικής βλάβης [27]. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια αξιοποιούν την έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών GP-VI και GP-Ia-IIa, καθώς συσσωρεύονται και αρθροίζονται στο σημείο που εκδηλώνεται η αγγειακή βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα [27].

Η επαφή με τα μόρια κολλαγόνου ενεργοποιεί καταρχήν τα αιμοπετάλια, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν ADP, η οποία βρίσκεται συσσωρευμένη στα ενδοκυττάρια κοκκία των. Η ADP με τη σειρά της αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς P2Y₁₂ και επάγει δομικές και λειτουργικές αλλαγές στις αιμοπεταλιακές γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας GP-IIb-IIIa, οι οποίες επάγουν την σύνδεση μορίων ινωδογόνου και παράγοντα von Willebrand, εγκαθιστώντας μια μοριακή γέφυρα που προσδένει μεταξύ τους τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια [7]. Αυτό εξηγεί και το γεγονός ότι ο υποδοχέας GP-IIb-IIIa είναι καίριος θεραπευτικός στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας για να ανασταλεί η συνάθροιση των αιμοπεταλίων [28]. Πέραν της έκκρισης της θρομβοξανής A₂ που αναφέρθηκε πιο πάνω, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εμπλέκονται στην παθολογική αθηροθρόμβωση και μέσω άλλων μηχανισμών που αφορούν για παράδειγμα την αύξηση στην απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών που δυσχεραίνουν περαιτέρω την απελευθέρωση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [29]. Αξίζει να αναφέρουμε ότι ένας άλλος μηχανισμός που επάγει επίσης την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αφορά την πρόσδεση της θρομβίνης στους υποδοχείς της PAR-1 (και λιγότερο PAR-4), μετά την έκλυση του ιστικού παράγοντα [30].

Η διφωσφορική αδενοσίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων επιφανείας με τους οποίους αλληλεπιδρά προσδενόμενη. Ο υποδοχέας P2Y1 είναι συζευγμένος με μια G πρωτεΐνη και ανευρίσκεται σε διάφορους ιστούς και επάγοντας την συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσω αυξημένης διαμεμβρανικής ροής Ca^{2+} και της αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης [31]. Ο υποδοχέας P2Y12, επίσης συζευγμένος με G πρωτεΐνη, εκδηλώνει τις δράσεις του που αφορούν την ενίσχυση και η ρύθμιση της της αιμοπεταλιακής συνάρθρωσης μέσω της ενεργοποίησης της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας είναι και αυτός που συγκεντρώνει το μεγαλύτερο κλινικό ενδιαφέρον και που έχει μελετηθεί εκτενώς, αποτελώντας στόχο της κλοπιδογρέλης και των νεότερων αναστολέων του P2Y12, δηλαδή της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης [32].

Συμπερασματικά, η παθολογική ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω των προαναφερόμενων μονοπατιών είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της αθηροθρόμβωσης και εμφανίζεται ως κύριο στοιχείο όχι αποκλειστικά στις περιπτώσεις των ΟΣΣ αλλά και σε άλλα παθολογικά κλινικά σύνδρομα όπως το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειοπάθεια [1].

Υπάρχουν ωστόσο ερευνητικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι εκτός από τη γενεσιουργό αιτία στην εκδήλωση θρομβωτικών συμβαμάτων, τα αιμοπετάλια εμπλέκονται και στην πρόοδο της ίδια της ΣΝ μέσω πολύπλοκων μηχανισμών στους οποίους συμμετέχουν επίσης η συστηματική φλεγμονή και μια πλειάδα συστηματικών ή τοπικών μεσολαβητών όπως η CRP, οι ιντερλευκίνες, οι MPPs και μεταβολίτες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια [7]. Χαρακτηριστικά, έχει διαπιστωθεί ότι η αλληλεπίδραση συνεχούς παρούσας έστω και χαμηλού βαθμού συστηματικής φλεγμονής (όπως αυτή αντικατοπτρίζεται από τα επίπεδα της CRP) επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στη σταθερή ΣΝ [30]. Εργασίες in vitro έχουν καταδείξει ότι η απουσία του υποδοχέα P2Y12 σε πειραματικό επίπεδο σχετίζεται μειωμένα επίπεδα της αιμοπεταλιακού παράγοντα-4 και P-σελεκτίνης [33]. Ο αιμοπεταλιακός παράγοντας-4 έχει συσχετιστεί με τη διαδικασία σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων, συνδέοντας τα μόρια της oxLDL με τις επιφανειακές πρωτεΐνες στα κύττατα του ενδοθηλίου [34]. Συν τοις

άλλοις, ο αιμοπεταλιακός παράγοντας-4 σχετίζεται με την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων στο προσβεβλημένο ενδοθήλιο, όπως επίσης και η χημειοκίνη CCL5 που με τη σειρά της εκφράζεται σε αυξημένο βαθμό στις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες [35].

Παρομοίως, ευρήματα από πειραματικά μοντέλα δείχνουν ότι η έλλειψη του υποδοχέα P2Y₁₂ σχετίζεται συνολικά με μειωμένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως μειωμένη παραγωγή του μορίου CD40L, μειωμένη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης υπογραμμίζοντας τη σημασία του υποδοχέα για την εξέλιξη της ΣΝ [36]. Έχει διαπιστωθεί ότι ο παράγοντας CD40L που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επάγει την απέκκριση μεγάλης ομάδας μεσολαβητών από το πάσχον ενδοθήλιο με πιο σημαντικούς την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1), IL-8, CCL2 και CCL5, οι οποίοι εμπλέκονται ενεργά στη ενεργοποίηση και χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων και στην αύξηση στην έκλυση ελεύθερων ριζών οξυγόνου [37, 38]. Ακόμη, το μόριο sCD40L σχετίζεται με την απελευθέρωση της μεταλλοπρωτεάσης MMP-2 που επάγει περαιτέρω την ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων και σχετίζεται με τη διάβρωση και τελικά ρήξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [39]. Επιπλέον, δεδομένα υποδηλώνουν την συσχέτιση της δράσης του PEGF με τα επίπεδα της χρόνιας φλεγμονής στη διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, σε συνεργασία και συνέργεια με άλλους μεσολαβητές και φλεγμονώδη μόρια [40]. Τέλος, ευρήματα από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μικροκυστίδια που πρακτικά αποτελούν συγκρίματα μεγέθους μη με προέλευση τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια δρουν καθοριστικά στην εξέλιξη της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης μέσω περίπλοκων μηχανισμών που περιλαμβάνουν προ-φλεγμονώδεις παράγοντες, μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες, υποπληθυσμούς φλεγμονωδών κυττάρων και μηχανισμών που επάγουν τη νέο-αγγειογένεση προσβεβλημένο ενδοθήλιο [41].

Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν είναι πρόδηλο ότι τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθολογία των ΟΣΣ ενώ εμπλέκονται σημαντικά και στην πρόοδο της ίδιας της ΣΝ. Ακριβώς για αυτό το λόγο, οι φαρμακολογικές στοχεύσεις που εστιάζουν στην αναστολή της συσσώρευσης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι εξέχουσας σημασίας, εφόσον

συνδυάζονται και με την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή και τις συστάσεις για αλλαγή υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών πχ διακοπή καπνίσματος, απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση φυσικής δραστηριότητας και υιοθέτηση μεσογειακής δίαιτας [42]. Ως φαρμακευτικές επιλογές παρουσιάζονται αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες με πιο σημαντικούς την ασπιρίνη (αναστολέας της κυκλοξυγενάσης-1, COX-1), την κλοπιδογρέλη, την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη (αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂), τους αναστολείς των υποδοχέων GPIIb/IIIa (επιτιφιμπατίδη, αμπσιξιμάμπη, τιροφιμπάνη), των υποδοχέων PAR-1 (atopaxar, vorapaxar) και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης όπως η cilostazol . Φυσικά, οι πιο ευρέως χορηγούμενοι στην καθημερινή πρακτική είναι η ασπιρίνη και οι αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ [42, 43].

Η οριστική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου αφορά στην επεμβατική επαναιμάτωση των προσβεβλημένων αρτηριακών κλάδων, η οποία μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent είτε με χειρουργικά με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Η διενέργεια της αγγειοπλαστικής μπορεί να συμβεί είτε πρωτογενώς, όπως στην περίπτωση του STEMI εμφράγματος του μυοκαρδίου, είτε δευτερογενώς στο NSTEMI έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στα πλαίσια της σταθερής ΣΝ [42]. Η συνήθης πρακτική αφορά πλέον την τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων που είναι επικαλυμμένα με φαρμακευτικές ουσίες [drug eluting stent (DES)] για διάνοιξη και επαναιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, στην οποία προστίθεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διάρκειας ενός έτους. Στόχος αυτής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι η αποτροπή της οξείας θρόμβωσης και απόφραξης της ενδοπρόσθεσης αλλά της όψιμης επαναστένωσης λόγω της επαναενδοθηλιοποίησης εντός του αυλού της ενδοπρόσθεσης, που εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου. Ταυτόχρονα, γίνεται στον ασθενή σύσταση για να ρυθμιστούν και να ελεγχθούν αυστηρά οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις ενώ χορηγείται η καθορισμένη από τις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτική αγωγή που αφορά πχ τη χορήγηση αντιυπερτασικών ή αντιλιπιδαιμικών παραγόντων [42].

Εφόσον η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι συστατικό στοιχείο της δευτερογενούς πρόληψης για θρομβωτικά φαινόμενα στη ΣΝ, η επιλογή της κατάλληλης αγωγής όσο αφορά τον παράγοντα και τη διάρκεια που θα

χορηγηθεί η αγωγή είναι ζωτικής σημασίας. Σημαντικό θέμα έρευνας και κλινικής σημασίας είναι η επίτευξη της ιδανικής ισορροπίας μεταξύ της προφύλαξης για θρομβωτικά επεισόδια και του αιμορραγικού κινδύνου, που αφορούν αντίστοιχα την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του θεραπευτικού σχήματος [43]. Μια νέα παράμετρος που αφορά όλο και περισσότερο και τους ίδιους τους κλινικούς ιατρούς, αφού απασχολεί εντόνως τα εθνικά συστήματα υγείας, είναι η επιλογή φαρμακευτικών σχημάτων τα οποία να εμφανίζουν επίσης και αποδεκτή οικονομική απόδοση (cost-effectiveness) και που δεν θα επιβαρύνουν δυσανάλογα με τα κλινικά τους αποτελέσματα τους προϋπολογισμούς των συστημάτων υγείας ή τον ίδιο τον ασθενή [44].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ: ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ P2Y12

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη ή αλλιώς ακετυλοσαλικυλικό οξύ αποτελεί σημαντικό φαρμακευτικό παράγοντα σε πλήθος παθήσεων και είναι ευρέως γνωστή για την αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντιπυρετική της δράση [45]. Η ασπιρίνη αποτελεί επίσης θεμέλιο λίθο στην πρωτογενή και δευτερογενή προφυλακτική θεραπεία και στην περίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων λόγω των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων της [46].

Οι αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες της ασπιρίνης αφορούν την μη αντιστρεπτή αναστολή της κυκλοξυγενάσης (COX-1) [47]. Η COX-1 είναι η ισομορφή της κυκλοξυγενάσης η οποία είναι παρούσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αιμοπετάλια. Η δράση της περιλαμβάνει την κυκλοποίηση του αραχιδονικού οξέος και την πρόσθεση μια 15-υδροξυομάδας για να παραχθεί προσταγλανδίνη G2. Η προσταγλανδίνη G2 στη συνέχεια μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη H2, η οποία είναι πρόδρομος ουσία της θρομβοξάνης A2, που με τη σειρά της επάγει την συσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβων [48]. Πιο αναλυτικά, μέσω της παραγωγής προστακυκλίνης, η COX-1 εμπλέκεται επίσης στην διατήρηση της ομοιοστασίας και καλής λειτουργίας του γαστρικού βλενογόνου, κάτι που εξηγεί γιατί η επαγόμενη από την ασπιρίνη αναστολή της COX-1 προάγει την εκδήλωση γαστρεντερικών αιμορραγιών [49].

Η χαμηλής δοσολογία ασπιρίνη αναστέλλει εκλεκτικά και εντός λεπτών την COX-1 ενώ είναι ελάχιστα λιγότερο εκλεκτική για την ισομορφή COX-2, λόγω διαφορών στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου. Εξάλλου η COX-2 φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες του ενζύμου ενώ η COX-1 με τις ιδιότητες που αφορούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [50, 51]. Η ακετυλίωση σε μια συγκεκριμένη θέση σερίνης κοντά στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου φαίνεται να οδηγεί σε μη αντιστρεπτή αναστολή του [52]. Επειδή τα αιμοπετάλια στερούνται γενετικού υλικού, νέες μονάδες COX-1 είναι πάλι διαθέσιμος μόνο όταν απελευθερωθούν στην κυκλοφορία νέα αιμοπετάλια. Η αναστολή αυτή της COX οδηγεί σε μείωση στην παραγωγή θρομβοξάνης A2 και κατ' επέκταση στην ενεργότητα των

αιμοπεταλίων [53]. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η αναστολή του ενζύμου δεν φαίνεται να είναι ευθέως ανάλογη της δοσολογίας της χορηγούμενης ασπιρίνης και αυτή η δυσανάλογη σχέση αντικατοπτρίζεται στο γεγονός ότι η δράση του ενζύμου ανακάμπτει μετά από 3-4 ημέρες από την διακοπή του φαρμάκου [54].

Πέρα από τις αντιαιμοπεταλιακές της ιδιότητες, η ασπιρίνη συνεισφέρει στην θεραπεία της ΣΝ τόσο μέσα από COX-1 εξαρτώμενα μονοπάτια όσο και μέσω άλλων παθοφυσιολογικών οδών, ως μεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονής και ρυθμιστής της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά και κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση ασπιρίνης είναι αναπόσπαστο μέρος της αγωγής στα πλαίσια ΣΝ [55-57].

Αναστολείς υποδοχέα ADP/P2Y12

Θειενοπυριδίνες: κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη

Κλοπιδογρέλη

Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι η αναστολή της εξαρτώμενης από την θρομβοξάνη-2 συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αφήνει άθικτα άλλα μονοπάτια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, δημιουργήθηκε η ανάγκη για νέες φαρμακευτικές ουσίες που θα επιτύγχαναν ισχυρή αναστολή των θρομβωτικών οδών και τελικά στην εφαρμογή της πρακτικής για τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) στην ΣΝ.

Ο υποδοχέας ADP-P2Y12 αποτελεί υποδοχέα συνδεδεμένο με G-πρωτεΐνη και εδράζεται στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη, μια θειενοπυριδίνη, φαίνεται να εμφανίζει τις ευνοϊκές αντιαιμοπεταλιακές της δράσεις μπλοκάροντας το ADP-P2Y12-εξαρτώμενο μονοπάτι ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [58]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης ότι η κλοπιδογρέλη συνεισφέρει και με άλλες, πλειότροπες δράσεις στην παθοφυσιολογία της ΣΝ [59].

Η κλοπιδογρέλη χορηγείται ως προφάρμακο και καταρχήν οξειδώνεται στον εντερικό αυλό και ακολούθως μέσω του κυτοχρώματος 450 (CYP450), σε μια μετατροπή σε 2 στάδια, προς τον ενεργό της μεταβολίτη [60-62]. Ο ενεργός μεταβολίτης της με τη σειρά του αναστέλνει μη αντιστρεπτά τον ADP-P2Y12 υποδοχέα. Μέσω αυτής της διαδικασίας εκδηλώνεται και η αντιθρομβωτική ικανότητα της κλοπιδογρέλης. Είναι βέβαια αξιοσημείωτο ότι ένα μεγάλο ποσοστό της αρχικής χορηγούμενης ποσότητας δεν μετατρέπεται ποτέ στη

μορφή του ενεργού μεταβολίτη, αλλά υδρολύεται σε μη ενεργό μορφή. Το ποσοστό αυτό της μη ενεργούς μορφής της κλοπιδογρέλης αντιστοιχεί περίπου στο 85% της αρχικής ποσότητας που χορηγήθηκε στον ασθενή [59, 63].

Η κλοπιδογρέλη χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη έναρξη δράση σε σύγκριση με την πραγουσγρέλη και την τικαγρελόρη (2-8 ώρες εν. 30 λεπτά-4 ώρες vs 30 λεπτά-2 ώρες αντίστοιχα) [64] κάτι που φαίνεται να είναι εξαιρετικά σημαντικό στις περιπτώσεις επείγουσας αντιμετώπισης ΟΣΣ. Επίσης, έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της εκδήλωσης «αντίστασης στη δράση της κλοπιδογρέλης», κάτι που εμφανίζει μεταβλητότητα ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα. Η αντίσταση στη δράση της κλοπιδογρέλης είναι ένα φαινόμενο που φαίνεται να αφορά 23-40% του πληθυσμού [65-67] και φαίνεται να αποδίδεται σε πολυμορφισμούς είτε του CYP450 είτε του ίδιου του αιμοπεταλιακού υποδοχέα [68, 69]. Δεδομένα από διάφορες μελέτες δείχνουν μάλιστα ότι αυτή η μεταβλητότητα στην αντίδραση στη χορήγηση κλοπιδογρέλης και στην επίτευξη μικρότερης ενεργότητας των αιμοπεταλίων σχετίζεται με την εκδήλωση κι άλλων συννοσηροτήτων όπως ΣΔΙΙ ή τη συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων. Ακόμα και η χορήγηση ενδοφλέβιας κλοπιδογρέλης δε φαίνεται να αναιρεί την εκδήλωση αντίστασης στο φάρμακο. Επιπρόσθετα, οι διάφορες φαρμακολογικές συνθέσεις (clopidogrel bisulphate, besylate or hydrochloride) δε φαίνεται να παίζουν ρόλο στην ενεργότητα του φαρμάκου, στην εκδήλωση αντίστασης στην κλοπιδογρέλη ή στην ασφάλεια του σχήματος [70-72].

Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη έχει την ικανότητα να επιτυγχάνει μια ακόμα πιο ισχυρή και εκλεκτική αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, λόγω της καλύτερης απορρόφησης, που αφορά επίσης και την ταχύτερη μετατροπή της σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις κυκλοφορούντος ενεργού μεταβολίτη [73]. Συν τοις άλλοις, η πρασουγρέλη είναι λιγότερο ευάλωτη σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και σε φαινόμενα όπως αντίσταση στη δράση της λόγω γενετικής μεταβλητότητας [74]. Έτσι υπερισχύει της κλοπιδογρέλης στην επίτευξη αποτελεσματικής αναστολής της δράσης των αιμοπεταλίων σε όλες τις περιπτώσεις: τόσο στη βραχυχρόνια χορήγηση ως αγωγή/δόση φόρτισης όσο και στην θεραπεία με δοσολογία συντήρησης [69].

Από την άλλη, ενώ η πρασουργέλη διαθέτει ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση, έχει συσχετιστεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, με σωματικό βάρος < 60 kg ή ηλικίας >75 ετών, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη TRITON-TIMI 38 [75].

Τικαγρελόρη

Ο πιο σύγχρονος, ευρέως χρησιμοποιούμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας στο πλαίσιο ΟΣΣ είναι η τικαγρελόρη, η οποία ανήκει στην οικογένεια των κυκλοπεντυλτριαζολπυριμιδινών. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη και την πρασουργέλη, η τικαγρελόρη δε χορηγείται ως προφάρμακο. Έτσι, εκδηλώνει τις αντιθρομβωτικές της δράσεις ανεξάρτητα από τη λειτουργία του CYP450. Έχει επίσης υποδηλωθεί ότι η τικαγρελόρη δεν αναστέλλει άμεσα το σημείο πρόσδεσης της ADP αλλά προκαλεί μια αλλαγή συνδιαμόρφωσης στον υποδοχέα P2Y₁₂ [76]. Αυτό την φέρνει σε πλεονεκτική θέση σε σχέση με τους άλλους παράγοντες όταν απαιτείται τάχιστα επαναφορά της δράσης των αιμοπεταλίων πχ στην περίπτωση που απαιτείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση [76, 77]. Επίσης, αξιοσημείωτο είναι το ότι η αναστολή της αιμοπεταλιακής δράσης φαίνεται να συμβαίνει δόσοεξαρτώμενα [77].

Η τικαγρελόρη φαίνεται επίσης από διάφορες μελέτης να επιτυγχάνει τις κλινικές δράσεις της δρώντας και ως διαμεσολαβητής των ενδοκυττάριων επιδράσεων του μονοπατιού του υποδοχέα της ADP. Αυτό φαίνεται να αφορά καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις όπως ο τραυματισμός από ισχαιμία/επαναιμάτωση, τη μείωση του μεγέθους του μυοκαρδιακού εμφράκτου [78] ή την εκδήλωση πλειοτροπικών δράσεων στα επίπεδα φλεγμονής και στην ενδοθηλιακή λειτουργία [79].

Νεότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Η ανάγκη νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών ουσιών δημιουργείται από την απαίτηση για αποτελεσματική και ισχυρή αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων ή ταχεία αναστροφή της δράσης των με ταυτόχρονη αποφυγή του αιμορραγικού κινδύνου που συνοδεύει τα μέχρι τώρα φάρμακα που βρίσκονται στην κυκλοφορία.

Η κανγκρελόρη είναι μια μη θειενοπυριδίνη που δρα ως αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ και χορηγείται ενδοφλεβίως, χωρίς να απαιτείται προηγούμενης ηπατική μετατροπή και ενεργοποίηση. Ο FDA επέτρεψε την

κυκλοφορία της τον Ιούνιο του 2015, μετά από την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της στη μελέτη CHAMPION PHOENIX, όπου καταδείχθηκε η ανωτερότητα της έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση του κινδύνου για εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις 48 ώρες και στις 30 ημέρες μετά την επαναιμάτωση. Η δράση αυτή δεν συνοδεύτηκε από μειωμένη ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος [80, 81]. Η διακοπή της χορήγησης της κανγκρελόρης χαρακτηρίζεται από το πλεονέκτημα ότι σχετίζεται με άμεση επαναφορά της ενεργότητας των αιμοπεταλίων στα βασικά επίπεδα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με τα δεδομένα από της μελέτης BRIDGE [82].

Η ελινογρέλη είναι μια ακόμα μη θειενοπυριδίνη που δρα επίσης ως άμεσος και αντιστρεπτός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂. Μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως [83]. Παρά το γεγονός ότι άτομα που παρουσίαζαν αντίσταση στη δράση της κλοπιδογρέλης και υψηλή ενεργότητα των αιμοπεταλίων μπορούν να ευνοηθούν από τη χορήγηση της ελινογρέλης, η δράση της σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για OEM-εξαρτώμενες αιμορραγίες, κάτι που τελικά οδήγησε στην απόσυρσή της [84].

Οι αναστολείς των αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων ινωδογόνου GP IIb/IIIa είναι μια ακόμα κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών που περιλαμβάνουν τις ενδοφλέβιες ουσίες abciximab, eptifibatide, tirofiban και νεότερους παράγοντες όπως orbofiban και roxifiban που χορηγούνται από το στόμα. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματά τους όσο αφορά την αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για γαστρεντερικές και ενδοκράνιες αιμορραγίες, όπως διαφάνηκε στην AbESTT-II για την abciximab [85], στην OPUS-TIMI 16 για την orbofiban [86, 87] και στη ROCKET-I Platelet Substudy για τη roxifiban [88]. Μια πρόσφατη κλινική έρευνα που αφορούσε το συνδυασμό eptifibatide και iloprost σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε PCI διακόπηκε για λόγους ασφάλειας [89].

Μέσα στους διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στον καταρράκτη της πήξης είναι και η θρομβίνη. Η θρομβίνη επάγει επίσης την συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα-1 και -4 της πρωτεάσης της θρομβίνης (PAR-1 και PAR-4), καθιστώντας την ελκυστικό στόχο για φαρμακευτική αναστολή. Το Vorapaxar και Atopaxar αναστέλλουν και τα δύο το PAR-1-εξαρτώμενο μονοπάτι ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [90],

παρέχοντας ένα εναλλακτικό θεραπευτικό στόχο όταν θέλουμε να εστιάσουμε στην υποομάδα των ασθενών που είναι ελεύθεροι αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στο ιστορικό τους [91].

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση του περιλαμβάνει επίσης τη δράση του υπενδοθηλιακού ιστού και την συμμετοχή των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων GPIb και GPVI με τη διαμεσολάβηση του παράγοντα von Willebrand ή/και του κολλαγόνου. Η ενεργοποίηση των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων GPIb και GPVI οδηγεί με τη σειρά της στην ενεργοποίηση της GP IIb/IIIa-διαμεσολαβούμενης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Παράγοντες αυτής της κατηγορίας, οι οποίοι αποτελούν αντικείμενο έρευνας στην παρούσα φάση είναι η anfibatide (προερχόμενη από δηλητήριο φιδιών) [92], revacept (που αποτρέπει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων η οποία επάγεται από βλάβες και την «αποκάλυψη» των υποενδοθηλιακών GP Ib και GPIV) [93] και η caplacizumab (αντίσωμα που αδρανοποιεί τον παράγοντα von Willebrand) [94].

Συνοπτικά θα αναφέρουμε ότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση στο σχηματισμό θρόμβων αποτελούν πεδίο εντατικής εργαστηριακής και κλινικής έρευνας. Η διπλή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή είναι συστατικό στοιχείο της δευτερογενούς πρόληψης στη ΣΝ και η ιδανική σύνθεση και διάρκεια της θεραπείας με ασπιρίνη και ένα πρόσθετο αντ αιμοπεταλιακό παράγοντα αποτελεί ένα ακόμα θέμα το οποίο χρήζει συνεχούς έρευνας και αναθεώρησης με βάση τα ευρήματα από το πλήθος των μελετών που διενεργούνται.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Σύγκριση βραχυχρόνιας έναντι μακροχρόνιας αγωγής. Δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις

Η χορήγηση DAPT μετά από αγγειοπλαστική που περιλαμβάνει το συνδυασμό ασπιρίνης και ένα εκ των αναστολέων υποδοχέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη είτε τικαγρελόρη) έχει διερευνηθεί ερευνητικά σε διεξοδικό βαθμό μέσα από κλινικές μελέτες και μετααναλύσεις. Βασική επιδίωξη των μελετών αυτών ήταν και είναι ο προσδιορισμός της βέλτιστης διάρκειας DAPT ώστε να εξασφαλιστεί ταυτόχρονα μειωμένος κίνδυνος για μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγικές επιπλοκές (ασφάλεια του σχήματος) και να αυξηθεί όσο το δυνατό περισσότερο η κλινική αποτελεσματικότητα δηλαδή η μείωση του κινδύνου για πρώιμη, όψιμη και πολύ όψιμη θρόμβωση στο εσωτερικό της ενδοπρόσθεσης [2].

Τόσο οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες (ESC, 2017) όσο και οι Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Οδηγίες (ACC/AHA, 2016) έχουν την σύσταση η DAPT να χορηγείται για 12 μήνες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και λαμβάνουν DES ως θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα προτείνεται η χορήγηση DAPT για τουλάχιστον 12 μήνες σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ με την προοπτική χρονικής επέκτασης και για τουλάχιστον 6 μήνες στα όταν η τοποθέτηση stent γίνεται στα πλαίσια σταθερής ΣΝ, με την προοπτική χρονικής επέκτασης για ακόμα 6 μήνες [95, 96]. Η επιλογή ή όχι της χρονικής επέκτασης της DAPT πέραν του έτους από την στιγμή του OEM ή την αγγειοπλαστική επιδρά ευεργετικά και προλαμβάνει στην πιθανότητα εκδήλωσης νέου OEM [96]. Ενώ η 1^η γενεά των DES χαρακτηριζόταν από επιπλοκές που αφορούσαν θρομβωτικές αποφράξεις, η 2^η γενεά έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά που συνοδεύεται από μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών, η οποία όμως συνοδεύεται από την αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου λόγω της παράτασης της DAPT. Η ευεργετική επίδραση της επέκτασης της DAPT δε φαίνεται να επιδρά μόνο επί θρομβωτικών επιπλοκών που αφορούν αποκλειστικά την ενδοπρόσθεση αλλά επεκτείνεται και σε πρόληψη αντίστοιχων επιπλοκών και σε άλλα σημεία του αγγειακού συστήματος, παρέχοντας συνολική κάλυψη [95, 96].

Το ατομικό αναμνηστικό παίζει καθοριστικό ρόλο στη διάρκεια της χορηγούμενης DAPT. Επιγραμματικά αναφέρουμε ότι πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ο υπολογισμός του ατομικού κίνδυνου για αιμορραγικές επιπλοκές και θρομβωτικά συμβάμματα, ενώ σε αυτό παίζει ρόλο και ο τύπος του stent που τοποθετείται ως θεραπεία και που έχουν μεταξύ τους διακριτά χαρακτηριστικά (BMS στο παρελθόν ή DES) [95, 96]. Στην περίπτωση που αναφέρεται προηγούμενο ιστορικό γαστρορραγίας ειδικά ενώ ο ασθενής ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, είναι ειδικής σημασίας η συγχορήγησης γαστροπροστατευτικών παραγόντων είτε αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή αναστολέων των υποδοχέων ισταμίνης H₂, οι οποίοι μειώνουν τον κίνδυνο για γαστρορραγία (Class I). Μια άλλη ομάδα ασθενών που ίσως να ωφελούνταν από τη λήψη γαστροπροφύλαξης είναι άτομα μεγάλης ηλικίας, που λαμβάνουν ταυτόχρονα στεροειδή, βαρφαρίνη ή ΜΣΑΦ (Class IIa) ενώ άτομα στα οποία υπολογίζεται χαμηλός κίνδυνος για γαστρορραγίες δε φαίνεται να ωφελούνται σημαντικά (Class III: No Benefit) [97, 98]. Η εκτίμηση των σκορ CHA₂DS₂-VASc score και HAS-BLED score σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά και παρουσιάζουν την ανάγκη να λάβουν και DAPT ταυτόχρονα μπορείς να φανούν χρήσιμα στην εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου [99]. Η παρουσία συννοσηροτήτων επηρεάζει τόσο τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάμματα αλλά και τον κίνδυνο για εκδήλωση αιμορραγιών και ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα ιστορικό ΣΔΙΙ, μειωμένο δείκτη μάζας σώματος και διαταραχές στην ηπατική και νεφρική λειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται πάντα έχοντας υπόψιν τις αλλαγές που επιφέρει η παρουσία αυτών των παθήσεων στο χορηγούμενο σχήμα [100].

Στην ενότητα αυτή θα αναφερθούν κλινικές μελέτες και οι μετα-αναλύσεις που έχουν γίνει στο πεδίο της DAPT σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε PCI είτε στα πλαίσια σταθερής ΣΝ είτε μετά από ΟΣΣ και θα αναλυθούν τα ευρήματα που αφορούν την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια όταν γίνει σύγκριση μεταξύ της βραχυχρόνιας έναντι μακροχρόνιας DAPT (πίνακας 2) [95, 96].

Πίνακας 2: Κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις για τη διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική (βραχυχρόνια vs. μακροχρόνιας)

Μελέτη	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
ISAR-SAFE [101]	4000 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES υπό ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη - Νέα τυχαιοποίηση σε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες vs. 12 μήνες	1,5% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη για 6 μήνες vs. 1,6% που έλαβαν κλοπιδογρέλη για 12 μήνες εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για θάνατο, έμφραγμα, θρόμβωση εντός του stent, εγκεφαλικό, και μείζονα αιμορραγία TIMI στους 9 μήνες από τη δεύτερη τυχαιοποίηση 0,3% vs. 0,2% ασθενών θρόμβωση εντός του stent (HR 1.66, 95% CI: 0.40-6.96, P = 0.49) 0,2% vs. 0.3% των ασθενών εμφάνισαν σοβαρού βαθμού αιμορραγία (HR 0.80, 95% CI: 0.21-2.98, P = 0.74)
SECURITY [102]	1.399 ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη ή υποκλινική ισχαιμία που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με DES δεύτερης γενιάς - Χορήγηση διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη για 6 μήνες vs. 12 μήνες	4.5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για 6 μήνες vs. 3.7% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για 12 μήνες (RR 0.8%; 95% CI: -2.4% - 1.7%; p = 0.469) εμφάνισε καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα, εγκεφαλικό, θρόμβωση του stent ή αιμορραγία BARC τύπου 3 ή 5 στους 12 μήνες
OPTIMIZE [103]	- Διπλή αντισταμοπεταλιακή αγωγή με 100-200mg ασπιρίνη+75mg κλοπιδογρέλη για 3 μήνες vs. 12 μήνες 3211 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χαμηλού κινδύνου μετά από αγγειοπλαστική με ZES	6.0% vs. 5.8% εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο [θνητότητα από κάθε αίτιο, έμφραγμα, εγκεφαλικό ή μείζονα αιμορραγία [95% CI, -1.52 - 1.86]; P = .002]] 8.3% vs. 7.4% εμφάνισαν το δευτερογενές καταληκτικό σημείο [θνητότητα από κάθε αίτιο, έμφραγμα, επείγουσα

		αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ή επέμβαση επαναγγείωσης αγγείου στόχου στον ένα χρόνο] (HR, 1.12 [95% CI, 0.87-1.45]) Δεν εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο πρωτογενές (2.6% vs 2.6%, HR, 1.03 [95% CI, 0.66-1.60]) και δευτερογενές καταληκτικό σημείο (5.3% vs 4.3%; HR, 1.22 [95% CI, 0.88-1.70]) ή θρόμβωση εντός του stent (0.3% vs 0.1%; HR, 3.97 [95% CI, 0.44-35.49]) ανάμεσα στις 91 και 360 ημέρες παρακολούθησης των ασθενών
RESET [104]	2,117 ασθενείς προς αγγειοπλαστική 3 μήνες ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που έλαβαν με ZES vs. 12 μήνες ασπιρίνη +κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με άλλα DES	4,7% vs. 4,7% των ασθενών εμφάνισαν καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση εντός του stent, επαναγγείωση του αγγείου στόχου ή αιμορραγία στον πρώτο χρόνο (95% CI: -2.5 - 2.5; p=0.84; p<0.001) 0.8% vs. 1.3%, (95% CI: -1.5 - 0.5; p=0.48) θάνατος από κάθε αιτία, έμφραγμα ή θρόμβωση εντός του stent 3.9% vs. 3.7% επαναγγείωση εντός του αγγείου στόχου (95% CI: -2.3 - 2.6; p=0.70)
EXCELLEN T [105]	1443 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν DES - Ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες vs. 12 μήνες	- Αποτυχία της επέμβασης επαναγγείωσης στον πρώτο χρόνο 4,8% vs. 4,3% - Υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης του stent (0.9% vs 0.1%; HR 6.02; 95% CI 0.72-49.96; P=0.10) - Παραπλήσια καρδιαγγειακή θνητότητα ή κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου (2.4% vs 1.9%; HR 1.21; 95% CI 0.60-2.47; P=0.58)

		Υψηλότερη αποτυχία της αγγειοπλαστικής εντός του αγγείου στόχου (HR 3.16; 95% CI 1.42-7.03; P=0.005) στους διαβητικούς ασθενείς
ITALIC [106]	2031 ασθενείς με στεφανιαία νόσο με τοποθέτηση Xience DES - Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη για 6 μήνες vs. 24 μήνες	- Μη σημαντική διαφορά στην εμφάνιση θανάτου, εμφράγματος, επείγουσας αγγειοπλαστικής στο αγγείο στόχο, εγκεφαλικό ή μείζονα αιμορραγία στους 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική (24-μήνες: 1.5% vs. 6-μήνες: 1.6%; p = 0.85) - Μη σημαντικές διαφορές ως προς τον κίνδυνο για θρόμβωση εντός του stent ή αιμορραγία
PRODIGY [107]	2013 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν BMS ή DES - Διπλή αγωγή με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη για 24 μήνες vs. 6 μήνες	10,1% vs. 10% κίνδυνος για θάνατο από κάθε αιτία, έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα δύο έτη παρακολούθησης (HR 0.98; 95% CI 0.74-1.29; P=0.91) 7.4% vs. 3.5% κίνδυνος για αιμορραγία κατά BARC τύπου 2, 3 ή 5 (HR:0.46; 95% CI 0.31–0.69; p=0.00018)
OPTIDUAL [108]	- Παράταση της αγωγής για 36 μήνες με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη vs. ασπιρίνη 1385 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά από 12 μήνες από αγγειοπλαστική με DES	5.8% vs. 7.5% εμφάνιση θανάτου, εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μείζονος αιμορραγίας (HR: 0.75, 95% CI: 0.50-1.28; P = 0.17) - Όχι διαφορές στον κίνδυνο για αιμορραγία (2.0% vs.2%, P = 0.95) - Post hoc ανάλυση έδειξε 4.2% έναντι 6.4% για εμφάνιση θανάτου, εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μείζονος αιμορραγίας (HR: 0.64; 95% CI: 0.40–1.02; p=0.06)

DES-LATE [109]	• 5045 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES και δεν είχαν εμφανίσει μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονα αιμορραγία για τουλάχιστον 12 μήνες • Τυχαιοποίηση σε ασπιρίνη vs. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη για 24 μήνες	• 2.6% vs. 2.4% εμφάνισε θάνατο από καρδιακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή εγκεφαλικό (HR 0.94; 95% CI 0.66-1.35; P=0.75) • Δεν εμφανίστηκαν διαφορές σχετικά με τον κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία (1.4% vs. 1.1%, HR 0.71; 95% CI, 0.42-1.20; P=0.20)
DAPT [110]	• Συνέχιση για 18 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη/πρα σουγρέλη vs. ασπιρίνη+εικονικό φάρμακο • 9961 ασθενών μετά από 12 μήνες αγωγής με ασπιρίνη/θειενοπυριδίνη μετά από εμφύτευση DES	• Μείωση της θρόμβωσης εντός του stent (0.4% vs. 1.4%; HR 0.29 [95% CI 0.17 - 0.48]; P<0.001) και μειζόνων καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων (4.3% vs. 5.9%; HR 0.71 [95% CI, 0.59 - 0.85]; P<0.001) • Μείωση εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (2.1% vs. 4.1%; HR 0.47; P<0.001) αλλά αυξημένη θνητότητα από κάθε αιτία 2.0% vs. 1.5% (HR 1.36 [95% CI, 1.00 - 1.85]; P=0.05) και αυξημένα ποσοστά μέτριου ή σοβαρού βαθμού αιμορραγίας (2.5% vs. 1.6%, P=0.001)
ARCTIC- Interruption [111]	• 1259 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ARCTIC-Monitoring χωρίς επεισόδιο στους 12 μήνες υπό αγωγή με ασπιρίνη+θειενοπυριδίνες • Τυχαιοποίηση σε διακοπή σε ασπιρίνη vs. συνέχιση ασπιρίνη+θειενοπυριδίνη για 6-18 μήνες	• 4% vs. 4% εμφάνισαν θάνατο, έμφραγμα, θρόμβωση του stent, εγκεφαλικό ή ανάγκη για επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης (HR 1.17 [95% CI 0.68-2.03]; p=0.58) • Αυξημένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας από τη συνέχιση της αγωγής (<0.5% vs. 1%, HR 0.15 [0.02-1.20]; p=0.073) και συχνότερες μικρές ή μεγάλες αιμορραγίες (1% vs. 2%, HR 0.26 [0.07-0.91]; p=0.04)

Park SJ [112]	• Συνέχιση αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη vs. ασπιρίνη για 24 μήνες • 2,701 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES (οι οποίοι ήταν ελεύθεροι από καρδιαγγειακά συμβάματα στους 12 μήνες και ελάμβαναν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη)	• 1,8% vs.1,2% των ασθενών εμφάνισαν έμφραγμα ή καρδιακό θάνατο στα 2 χρόνια παρακολούθησης (HR: 1.65; 95% CI: 0.80–3.36; p=0.17)
Μετα- ανάλυση Giustino και συν. [113]	• 10 κλινικές μελέτες, 32.135 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με πρώτης και δεύτερης γενιάς DES • Βραχυπρόθεσμη vs. μακροπρόθεσμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	• Αυξημένη θρόμβωση εντός του stent (0.9% vs. 0.5%, OR: 1.71 [95% CI: 1.26 - 2.32]; p = 0.001) • Αυξημένη θρόμβωση του stent σε όσους έλαβαν δεύτερης γενιάς DES (OR: 1.54 [95% CI: 0.96 - 2.47]) vs. πρώτης γενιάς DES (OR: 3.94 [95% CI: 2.20 - 7.05]; p= 0.008) • Μειωμένος κίνδυνος για κλινικά σημαντική αιμορραγία (1.2% vs. 1.9%, OR: 0.63 [95% CI: 0.52 - 0.75]; p < 0.001) και μειωμένη θνητότητα από κάθε αίτιο (2.0% vs. 2.2% (OR: 0.87 [95% CI: 0.74 - 1.01]; p = 0.073)
Μετα ανάλυση Navarese και συν. [114]	• 10 κλινικές μελέτες, 32,287 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES • Σύγκριση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής διάρκειας < 12 μήνες vs. > 12 μήνες vs. 12 μήνες	• Έμφραγμα: <12 μήνες vs. 12 μήνες:1.65% vs. 1.50% (OR: 1.11; 95% CI: 0.87–1.43; p=0.40), >12 μήνες vs. 12 μήνες: 1.55% vs. 2.89% (OR: 0.53; 95% CI: 0.42–0.66; p<0.001) • Θρόμβωση του stent: <12 vs. 12 μήνες: 0.53% vs. 0.40% (OR: 1.32; 95% CI: 0.83–2.08; p=0.24), >12 vs. 12 μήνες: 0.32% vs. 0.98% (OR: 0.33; 95% CI: 0.21–0.51; p<0.001) • Μείζων αιμορραγία: <12 vs. 12 μήνες: 0.35% vs. 0.61% (OR:0.58; 95% CI: 0.36–0.92, p=0.02), > 12 vs 12 μήνες: 1.95% vs. 1.21% (OR:1.62; 95% CI: 1.26–2.09; p<0.001)

		- Καρδιαγγειακή θνητότητα: <12 vs. 12 μήνες: 1.13% vs. 1.20% (OR: 0.95; 95% CI: 0.68–1.33; p=0.76), >12 vs. 12 μήνες: 1.03% vs. 0.95% (OR:1.09; 95% CI: 0.79–1.50; p=0.62) - Θνητότητα από κάθε αίτιο: <12 vs. 12 μήνες: 1.43% vs. 1.56% (OR: 0.91; 95% CI: 0.781–1.18; p=0.49), >12 vs. 12 μήνες: 1.84% vs. 1.42% (OR: 1.30; 95% CI: 1.02–1.66; p=0.03)
Μετα- ανάλυση από Udel και συν. [115]	- Δεδομένα από τις PEGASUS και υποπληθυσμών των CHARISMA, PRODIGY, DESLATE, ARCTIC-Interruption, DAPT 33.435 ασθενείς υψηλού κινδύνου - Σύγκριση χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για >12 μήνες vs. ασπιρίνης για >12 μήνες	- Μείωση του συνολικού κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα 6.4 vs. 7.5%; RR 0.78, 95% CI, 0.67-0.90; P = 0.001 - Μείωση για τον καρδιαγγειακό θάνατο 2.3 vs. 2.6%; RR 0.85, 95% CI 0.74-0.98; P = 0.03 - Όχι αύξηση για τον μη-καρδιαγγειακό θάνατο (RR: 1.03; CI: 0.86–1.23; p= 0.76) - Αύξηση του κινδύνου για μείζονα αιμορραγία (1.85 vs. 1.09%; RR 1.73, 95% CI 1.19-2.50; P = 0.004) αλλά όχι θανατηφόρου αιμορραγίας (0.14 vs. 0.17%; RR 0.91, 95% CI 0.53-1.58; P = 0.75)
Μετα- ανάλυση από Elmariah S και συν. [116]	- Δεδομένα από 14 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε 69,644 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο - Επίδραση στην θνητότητα της μακροχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συγκριτικά με βραχυχρόνια αγωγή/μονοθεραπεία με ασπιρίνη	4.2% vs. 4.1% (HR:1.01; 95% CI: 0.93– 1.12; p=0.81) καρδιαγγειακή θνητότητα 1.7% vs. 1.7% (HR: 1.04; 95% CI: 0.90–1.26; p=0.66) μη-καρδιαγγειακή θνητότητα 5.8% vs. 5.7% (HR: 1.04; 95% CI: 0.96–1.18; p=0.17) θνητότητα από κάθε αιτία

Μετα- ανάλυση από Palmerini T και συν. [117]	• Δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε 8,180 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική με DES • Σύγκριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για ≤6 μήνες έναντι ≥12 μήνες	• 1.11 σχετικός κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (95% CI: 0.86–1.42; $p=0.44$) και 0.66 σχετικός κίνδυνος για αιμορραγία (95% CI: 0.46–0.94; $p=0.03$) για τη βραχυχρόνια αγωγή
Μετα- ανάλυση από τους Palmerini T και συν. [118]	• Δεδομένα από 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 31,666 ασθενείς που έλαβαν DES • Σύγκριση βραχυχρόνιας έναντι μακροχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	• Χαμηλότερος σχετικός κίνδυνος για θνητότητα από κάθε αίτιο με τη χορήγηση βραχυπρόθεσμης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (0.82; 95% CI: 0.69–0.98; $p=0.02$) • Χαμηλότερος κίνδυνος για μη-καρδιαγγειακή θνητότητα (0.67; 95% CI: 0.51–0.89; $p=0.006$) • Παρόμοιος κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνητότητα (0.93; 95% CI: 0.73–1.17; $p=0.52$) • Μικρότερος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία και υψηλότερος κίνδυνος για έμφραγμα και θρόμβωση του stent
Μετα- ανάλυση από τους Spencer FA και συν. [119]	• Δεδομένα από 9 τυχαιοποιημένες μελέτες σε 28,808 ασθενείς που έλαβαν DES • Σύγκριση χορήγησης μακροχρόνιας έναντι βραχυχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	• 1.7% vs. 2.6% κίνδυνος για έμφραγμα (RR: 0.73; CI: 0.58–0.92) • 1.4% vs 0.8% κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία (RR: 1.66; 95% CI: 1.34–1.99) • 2.0% vs. 1.7% κίνδυνος για συνολική θνητότητα (RR–1.19; 95% CI: 1.04–1.36)

Μετα- ανάλυση Giustino και συν. [120]	- Δεδομένα από 1,680 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τεχνικά περίπλοκη αγγειοπλαστική vs. μη-περίπλοκη τεχνικά αγγειοπλαστική - Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη για 3 ή 6 μήνες vs. ≥12 μήνες	- Αυξημένος κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της τεχνικά περίπλοκης αγγειοπλαστικής (HR: 1.98; 95% CI: 1.50 - 2.60; $p < 0.0001$) - Σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την παρατεταμένη αγωγή στην πρώτη ομάδα (HR: 0.56; 95% CI: 0.35 - 0.89) vs. ομάδα με την μη-περίπλοκη αγγειοπλαστική (HR: 1.01; 95% CI: 0.75 - 1.35; $p = 0.01$) - Παρόμοια αύξηση στον κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία και στις δύο συγκρινόμενες ομάδες ($p = 0.96$)
---	---	---

Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική για 3-6 μήνες έναντι 12 μήνες

Η διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ISAR-SAFE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting) μελέτησε το συνδυασμό DAPT ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης για 6 μήνες εν συγκρίσει με αυτή των 12 μηνών σε 4.000 ασθενείς που έλαβαν ενδοπρόσθεση DES. Πιο συγκεκριμένα, στους 6 μήνες μετά την PCI, το ένα σκέλος της μελέτης έλαβε με τυχαιοποιημένο τρόπο αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και το άλλο σκέλος έλαβε ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο έως και το χρονικό σημείο των 12 μηνών. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, το 1,5% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη για 6 μήνες και το 1,6% που έλαβαν κλοπιδογρέλη για 12 μήνες εμφάνισαν το καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε το συνδυασμό για θάνατο, OEM, θρόμβωση εντός του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μείζονα αιμορραγία όπως αυτή ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια TIMI. Ακόμη, η θρόμβωση εντός της ενδοπρόσθεσης παρατηρήθηκε στο 0,3% των ασθενών με DAPT για 6 μήνες έναντι 0,2% στους ασθενείς που έλαβαν DAPT για 12 μήνες (HR 1.66, 95% CI: 0.40-6.96, $P=0.49$). Τέλος, όσον αφορά τον κίνδυνο για εκδήλωση κρίσιμης αιμορραγίας, αυτή καταγράφηκε στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για 6 μήνες σε αντίθεση με το 0.3% των συμμετεχόντων

στους οποίους χορηγήθηκε DAPT 12 μηνών (HR 0.80, 95% CI: 0.21-2.98, P=0.74) [121].

Στη μελέτη SECURITY (Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six-Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy) αντιπαρατέθηκε η DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες έναντι αυτής για 12 μήνες σε 1.399 ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη ή υποκλινική ισχαιμία στους οποίους διενεργήθηκε PCI τοποθέτηση DES 2^{ης} γενεάς και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 4.5% έναντι 3.7% (RR 0.8%; 95% CI: -2.4% - 1.7%; p=0.469) των ασθενών που έλαβαν DAPT 6 μηνών έναντι αυτών με DAPT για 12 μήνες εμφάνισε το καταληκτικό σημείο που περιελάμβανε OEM, AEE, απόφραξη της ενδοπρόσθεσης, καρδιαγγειακό θάνατο ή αιμορραγία όπως αυτή ορίζεται με τα κριτήρια Bleeding Academic Research Consortium (BARC) τύπου 3 ή 5 [122].

Στη μελέτη OPTIMIZE συγκρίθηκε η χορήγηση DAPT για 3 μήνες έναντι 12 μηνών, με το χορηγούμενο σχήμα και πάλι να περιλαμβάνει ασπιρίνη 100-200 mg και κλοπιδογρέλη στη συνήθη δόση. Στη συγκεκριμένη μελέτη έλαβαν μέρος 3211 ασθενείς με σταθερή ΣΝ ή μετά από ΟΣΣ χαμηλού κινδύνου που έλαβαν αγγειοπλαστική και ενδοπρόσθεση επικαλυμμένη με zotarolimus (ZES). Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι το 6.0% έναντι 5.8% των ασθενών εμφάνισαν σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιελάμβανε το θάνατο για όλες τις αιτίες, νέο OEM, νέο AEE ή εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας [95% CI, -1.52 - 1.86]; P = .002). Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, δηλαδή OEM, επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ή επέμβαση επαναγγείωσης αγγείου στόχου. Αυτό το καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε στο 8.3% των ασθενών που έλαβαν DAPT για 3 μήνες έναντι 7.4% για DAPT 12 μηνών (HR, 1.12 [95% CI, 0.87-1.45]). Όταν εξετάστηκαν οι διαφορές όσο αφορά τα χρονικά σημεία παρακολούθησης στους 3 μήνες και στους 12 μήνες, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσο αφορά το ποσοστό εκδήλωσης και τον κίνδυνο για εμφάνιση είτε του πρωτογενούς (2.6% για DAPT 3 μηνών εν. 2.6% για DAPT 12 μηνών, HR, 1.03 [95% CI, 0.66-1.60]) ή του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου (5.3% vs 4.3%; HR, 1.22 [95% CI, 0.88-1.70]) ή για θρόμβωση εντός της ενδοπρόσθεσης (0.3% vs 0.1%; HR, 3.97 [95% CI, 0.44-35.49]) [123].

Ίδιας φιλοσοφίας ήταν και η τυχαιοποιημένη μελέτη RESET (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation) στην οποία ελέγχθηκε η αγωγή με DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 3 μήνες έναντι 12 μήνες σε 2.117 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική με ZES όταν αυτοί συγκρίθηκαν με άτομα τα οποία ελάμβαναν για 12 μήνες DAPT έχοντας όμως λάβει αγγειοπλαστική με DES επικαλυμμένο με άλλη φαρμακευτική ουσία. Φάνηκε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσο αφορά την εκδήλωση OEM, θρόμβωση εντός του stent, επαναιμάτωση του αγγείου στο οποίο είχε ήδη γίνει αγγειοπλαστική, θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή εκδήλωση αιμορραγίας εντός των 12 μηνών παρακολούθησης (4,7% εν. 4,7%; $p=0.84$). Η καταγραφή του θανάτου ανεξαρτήτως αιτιολογίας, OEM ή in-stent θρόμβωσης ήταν 0.8% και 1.3% για DAPT 3 μηνών και 12 μηνών αντίστοιχα, ($p=0.48$) ενώ τα ποσοστά επαναιμάτωσης του αγγείου στόχου ήταν 3.9% και 3.7% αντίστοιχα ($p=0.70$). Όλα τα ευρήματα έδειξαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα συγκρινόμενα σκέλη της μελέτης [124].

Στη μελέτη EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) 1443 ασθενείς με ΣΝ έλαβαν τυχαιοποιημένα DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είτε για 6 είτε για 12 μήνες μετά από τοποθέτηση DES με everolimus. Το 4,8% των περιστατικών που έλαβαν μικρότερης διάρκειας DAPT συγκριτικά με το 4,3% στο σκέλος της μελέτης που έλαβε για μεγαλύτερο διάστημα, εμφάνισε το σύνθετο καταληκτικό σημείο. Οι περιπτώσεις θρόμβωσης του stent ήταν μεγαλύτερες ποσοστιαία στην ομάδα με DAPT 6 μηνών αντί στην ομάδα των 12 μηνών (0.9% vs 0.1%; HR 6.02; 95% CI 0.72-49.96; $P=0.10$), ενώ οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοιο κίνδυνο για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή για νέο OEM (2.4% vs 1.9%; HR 1.21; 95% CI 0.60-2.47; $P=0.58$). Τέλος, οι ασθενείς που έλαβαν DAPT για 6 μήνες χαρακτηρίστηκαν από μεγαλύτερη πιθανότητα για αποτυχία της αγγειοπλαστικής εντός του αγγείου στόχου (HR 3.16; 95% CI 1.42-7.03; $P=0.005$) στην ειδική υπο-ομάδα των ασθενών με ΣΔΙΙ [125].

Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική για 6 μήνες έναντι 24 μηνών

Η μελέτη ITALIC (Is There A Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel) ερευνήσε την επίδραση DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες έναντι 24 μηνών σε 2031 ασθενείς που έλαβαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση Xience DES. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά την συχνότητα εμφάνισης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, OEM, νέα επαναγγείωση με επείγουσα αγγειοπλαστική στο αρχικό αγγείο, AEE ή εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας μετά από παρακολούθηση για 12 μήνες μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών (24-μήνες: 1.5% vs. 6-μήνες: 1.6%; $p = 0.85$). Δεν υπήρχαν διαφοροποιήσεις σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ούτε όσο αφορούσε το κίνδυνο για In-stent thrombosis ή όσο αφορά την ασφάλεια του σχήματος, όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στον κίνδυνο για αιμορραγία [126].

2013 ασθενείς έλαβαν DAPT είτε για 6 μήνες είτε για 12 μήνες με τυχαιοποιημένο τρόπο στη μελέτη PRODIGY (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study), είτε στα πλαίσια ΣΝ είτε μετά από ΟΣΣ. Οι ασθενείς έλαβαν αγγειοπλαστική είτε με μεταλλικά stent (BMS) είτε με DES. Δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη της μελέτης όσο αφορά τον κίνδυνο για θάνατο από όλες τις αιτίες, OEM, AEE μετά από δύο παρακολούθησης (10,1% για την DAPT για 6 μήνες έν. DAPT για 24 μήνες, HR 0.98; 95% CI 0.74-1.29; $P=0.91$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον ατομικό κίνδυνο μεταξύ των ομάδων όσο αφορά την πιθανότητα για θάνατο, OEM, AEE ή θρόμβωση εντός του stent. Εν τούτοις, η επέκταση της DAPT έως 24 μήνες σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση αιμορραγιών κατά BARC τύπου 2, 3 ή 5 (7.4% για DAPT 24 μηνών έν. 3.5% για 6 μήνες, HR:0.46; 95% CI 0.31–0.69; $p=0.00018$) [127].

Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική με διάρκεια >12 μηνών

Έχουμε ήδη αναφερθεί προηγουμένως στη μελέτη ITALIC και PRODIGY, στις οποίες συγκρίθηκε η διάρκεια της DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες έναντι 24 μηνών [106, 107].

Άλλη μια μελέτη που εξετάζει την επιμήκυνση της DAPT και την επίδραση της στην κλινική αποτελεσματικότητα είναι η OPTIDUAL (OPTimal DUAL antiplatelet therapy trial) στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της επέκτασης της χορήγησης DAPT για έως 36 μήνες έναντι αυτής για 12 μήνες, σε ασθενείς είτε με σταθερή ΣΝ είτε μετά από ΟΣΣ, με ιστορικό ελεύθερο προηγούμενων ισχαιμικών ή αιμορραγικών ΑΕΕ μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση DES. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο καταγράφηκε σε 5.8% των ασθενών που έλαβαν DAPT για μεγαλύτερη διάρκεια αντί 7.5% στην ομάδα που έλαβε για βραχύτερο χρονικό διάστημα (HR: 0.75, 95% CI: 0.50-1.28; P = 0.17). Ταυτόχρονα δεν υπήρχε ούτε στατιστικά σημαντική διαφορά και όσο αφορά τον κίνδυνο για εκδήλωση αιμορραγίας (2.0% εν 2.0%, P = 0.95). Η post hoc ανάλυση έδειξε ότι το 4.2% της ομάδας με DAPT 36 μήνες εν. 6.4% της ομάδας με DAPT 12 μήνες εμφάνισαν το συνδυαστικό καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε το θάνατο, OEM, ΑΕΕ ή/και μείζονος αιμορραγίας (HR: 0.64; 95% CI: 0.40–1.02; p=0.06) [108].

5045 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη DES-LATE (Optimal Duration of Clopidogrel Therapy With DES to Reduce Late Coronary Arterial Thrombotic Event) έχοντας προηγουμένως υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με ενδοπρόσθεση τύπου DES και με δεδομένο ότι ήταν ελεύθεροι MACCE ή μείζονων αιμορραγικών για τους πρώτους 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ασπιρίνη μαζί με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη μόνο και παρακολούθηθηκαν προοπτικά για διάστημα 24 μηνών. Το 2.4% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη εμφάνισε νέο OEM ή ΑΕΕ ή θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας σε σχέση με το 2.6% των ασθενών που έλαβαν DAPT για 36 μήνες, χωρίς να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές (HR 0.94; 95% CI 0.66-1.35; P=0.75). Ταυτόχρονα, δεν καταγράφηκαν διαφορές όσο αφορά την ασφάλεια του σχήματος και τον κίνδυνο για εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας (1.1% για DAPT 12 μηνών vs. 1.4% για DAPT 36 μηνών, HR 0.71; 95% CI, 0.42-1.20; P=0.20). Αυτά τα δεδομένα πρέπει να ιδωθούν όμως έχοντας υπόψιν ότι έγινε επιλογή ασθενών με βάση την απουσία θρομβωτικών ή αιμορραγικών επιπλοκών τους πρώτους 12 μήνες μετά την θεραπεία με αγγειοπλαστική [109].

Στην DAPT (Dual Antiplatelet Therapy study) ερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της επιμήκυνσης DAPT με ασπιρίνη και

κλοπιδογρέλη/πρασουγρέλη ή ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο για ακόμα 18 μήνες σε 9961 ασθενείς, αφού είχαν προηγηθεί 12 μήνες θεραπείας. Βρέθηκε ότι η επέκταση της DAPT και χορήγηση για έως 30 μήνες οδήγησε στη μείωση του κίνδυνου για θρόμβωση εντός του stent (0.4% vs. 1.4% για DAPT 30 μήνες και DAPT 12 μήνες αντίστοιχα; HR 0.29 [95% CI 0.17 - 0.48]; $P < 0.001$) αλλά και στην εμφάνιση την εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (4.3% vs. 5.9%; HR 0.71 [95% CI, 0.59 - 0.85]; $P < 0.001$). Ειδικά για την πιθανότητα OEM, η ομάδα που έλαβε αγωγή για 30 μήνες εμφάνισε σημαντικά μικρότερα ποσοστά αυτής της επιπλοκής και μειωμένο κίνδυνο για την εκδήλωση νέου OEM (2.1% vs. 4.1%; HR 0.47; $P < 0.001$) αλλά και θνητότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας [2.0% vs. 1.5% (HR 1.36 [95% CI, 1.00 - 1.85]; $P = 0.05$). Αυτά τα θετικά ευρήματα συνοδεύτηκαν ωστόσο και από αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση μέτριου ή σοβαρού βαθμού αιμορραγίας (2.5% vs. 1.6%, $P = 0.001$) [116].

Παρόμοια, η μελέτη ARCTIC-Interruption (Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption), η οποία αποτέλεσε την συνέχεια της μελέτης ARCTIC-Monitoring trial, συμπεριέλαβε 2440 άτομα που είχαν λάβει προγραμματισμένα αγγειοπλαστική με DES. Οι συμμετέχοντες επιλέγηκαν μετά από 12 μήνες από την στιγμή της αγγειοπλαστικής (συνολικά 1259 ασθενείς), οι οποίοι δεν είχαν εμφάνισαν επιπλοκές που θα οδηγούσαν σε διακοπή της DAPT. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαιοποιημένα είτε αγωγή με ασπιρίνη είτε ασπιρίνη και μια θειενοπυριδίνη για πρόσθετο διάστημα 6-18 μηνών. Δεν υπήρχαν διαφορές όσο αφορά την εκδήλωση του καταληκτικού σημείου που περιλάμβανε τον συνδυασμό OEM, θρόμβωσης εντός του stent, AEE, ανάγκη για επαναιμάτωση ή θάνατο ανάμεσα στις δύο ομάδες (HR 1.17 για DAPT 12 μηνών [95% CI 0.68-2.03]; $p = 0.58$). Όπως παρατηρήθηκε και σε άλλες μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν DAPT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας (1% για μακροχρόνια DAPT vs. $< 0.5\%$, $p = 0.073$). Ο κίνδυνος τόσο για μείζονες όσο και για ελάσσονες αιμορραγίες ήταν πιο μεγάλος στους ασθενείς εκείνους που έλαβαν DAPT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (1% για DAPT 12 μηνών vs. 2%, HR 0.26 [0.07-0.91];

$p=0.04$). Ένας από τους βασικότερους περιορισμούς της μελέτης ήταν προφανώς η μη συμμετοχή ασθενών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ήδη από την αρχή στη μελέτη [128].

Σε μια άλλη μελέτη, οι Park SJ και συν. εξέτασαν την κλινική επίδραση της επέκτασης της DAPT πέραν των 12 μηνών. Σε αυτή τη μελέτη ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε PCI και αγγειοπλαστική με DES και οι οποίοι δεν εμφάνισαν θρομβωτικές επιπλοκές τους πρώτους 12 μήνες μετά τη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε επέκταση ή όχι της DAPT. Οι ασθενείς που έλαβαν DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εμφάνισαν σε στατιστικά μη σημαντικό βαθμό και σε ποσοστό 1,2% έναντι 1,8% αυτών που έλαβαν DAPT για 12 μήνες OEM ή καρδιαγγειακό θάνατο, μετά από περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών (HR: 1.65; 95% CI: 0.80–3.36; $p=0.17$) [112].

Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από αγγειοπλαστική: δεδομένα από μετα-αναλύσεις

Λόγω του πλήθους των κλινικών μελετών και των διακριτών πληθυσμών και ευρημάτων των, διενεργήθηκαν στη συνέχεια αρκετές μετα-αναλύσεις για να διευκρινιστεί η βέλτιστη διάρκεια της DAPT για να επιτευχθεί το μέγιστο το κλινικό όφελος χωρίς να υποτιμάται η ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος.

Μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών με 32.135 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με DES από τους Giustino και συν. έδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη DAPT εμφάνιζε σημαντικό αυξημένα ποσοστά θρόμβωσης εντός του stent (0.9% έναντι 0.5%, OR: 1.71 [95% CI: 1.26 - 2.32]; $p = 0.001$) και αυξημένη θρόμβωση του stent σε όσους έλαβαν πρώτης γενιάς DES (OR: 1.54 [95% CI: 0.96 - 2.47]) συγκριτικά με τα δεύτερης γενιάς DES (OR: 3.94 [95% CI: 2.20 - 7.05]; $p = 0.008$). Φάνηκε επίσης ότι η μικρότερης διάρκειας DAPT αφορούσε μικρότερο κίνδυνο για εκδήλωση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας (1.2% έναντι 1.9%, OR: 0.63 [95% CI: 0.52 - 0.75]; $p < 0.001$). Ταυτόχρονα η βραχυπρόθεσμη DAPT συσχετίστηκε και με μικρότερη θνητότητα κάθε αιτιολογίας (2.0% έναντι 2.2% (OR: 0.87 [95% CI: 0.74 - 1.01]; $p = 0.073$) [113].

Οι Navarese και συν. σύγκριναν σε μια άλλη μετα-ανάλυση την DAPT διάρκειας < 12 μηνών και DAPT > 12 μηνών με DAPT 12 μηνών (διαφορετικές συγκρίσεις) σε 32,287 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε

αγγειοπλαστική με DES. Τα ευρήματα αυτής της μετανάλυσης έδειξαν ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν DAPT για διάστημα πέραν των 12 μηνών είχαν μικρότερο κίνδυνο για OEM, για θρόμβωση εντός του stent και για θάνατο από κάθε αίτιο σε σχέση με την DAPT για 12 μήνες. Την ίδια στιγμή οι συγκρίσεις μεταξύ της DAPT για <12 μήνες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα παραπάνω καταληκτικά σημεία σε σχέση με την ομάδα που έλαβε DAPT για 12 μήνες. Από την άλλη και οι ασθενείς με DAPT<12 μήνες αλλά και αυτοί που είχαν λάβει DAPT > 12 μήνες δεν είχαν βελτιωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε σχέση με DAPT 12 μηνών. Σημειώνεται όμως ότι τόσο η ομάδα DAPT 12 μηνών, αλλά και η DAPT > 12 μήνες είχε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο όταν αυτές συγκρίνονταν με την ομάδα DAPT < 12 μήνες και DAPT 12 μηνών αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η επιμήκυνση της DAPT φαίνεται να μειώνει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές αυξάνοντας τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ως εκ τούτου η επέκταση της διάρκειας χορήγησης της DAPT θα ήταν δόκιμη σε ασθενείς που φαίνεται να εμφανίζουν μικρή πιθανότητα για αιμορραγικές εκδηλώσεις ενώ έχουν ταυτόχρονα υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο [114].

Οι Udell και συν. διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΟΣΣ, παίρνοντας δεδομένα από την PEGASUS (στην οποία συμμετείχαν αποκλειστικά ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα) και υπο-ομάδων ασθενών με προηγούμενο OEM από τις μελέτες CHARISMA, PRODIGY, DESLATE, ARCTIC-Interruption και DAPT (συνολικά 33,435 ασθενείς). Λόγω ακριβώς του ιστορικού OEM, οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για νέα καρδιαγγειακά συμβάμματα. Η σύγκριση της DAPT <12 μηνών έναντι αυτής για >12 μήνες με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη/πρασουγρέλη, έδειξε ότι η επέκταση της DAPT μείωσε τον κίνδυνο για MACCE σε σχέση με DAPT<12 μηνών (6.4 vs. 7.5%; RR 0.78, 95% CI, 0.67-0.90; P = 0.001). Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση και σε κάθε συνιστώσα του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, ήτοι τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια (2.3 vs. 2.6%; RR 0.85, 95% CI 0.74-0.98; P = 0.03), νέο OEM (RR 0.70, 95% CI 0.55-0.88; P = 0.003), νέο ισχαιμικό AEE (RR 0.81, 95% CI 0.68-0.97; P = 0.02) και in-stent thrombosis (RR 0.50, 95% CI 0.28-0.89; P = 0.02). Αυτή η σημαντική μείωση στη νοσηρότητα συνοδεύτηκε συγχρόνως από σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου για την ομάδα με DAPT >12 μήνες (1.85 vs. 1.09%; RR 1.73, 95% CI 1.19-2.50; P = 0.004)

αλλά όχι θανατηφόρου αιμορραγίας (0.14 vs. 0.17%; RR 0.91, 95% CI 0.53-1.58; P = 0.75). Με δεδομένο ότι μεγάλο μέρος των δεδομένων που αναλύθηκαν σε αυτή τη μετανάλυση αφορούσε δεδομένα από τη μελέτη PEGASUS, τα ευρήματα πρέπει να αναγνωστούν με προσοχή καθώς αφορούν ασθενείς σχεδόν αποκλειστικά με προηγούμενο ιστορικό ΟΣΣ [115].

Όσο αφορά ασθενείς που έλαβαν αγγειοπλαστική με DES, μια μετανάλυση περισσότερο από 8,100 ασθενών έδειξε ότι η DAPT για 12 μήνες δε φαίνεται να μειώνει την καρδιαγγειακή πρόγνωση (HR: 1.11, 95% CI: 0.86–1.42; p=0.44) ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες [HR: 0.66, 95% CI: 0.46–0.94; p=0.03] [117].

Η ίδια ομάδα δημοσίευσε μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε δεδομένα από 10 κλινικές μελέτες και 32,000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγγειοπλαστική με DES. Διαπιστώθηκε ότι η μακροπρόθεσμη DAPT μείωσε μεν τον κίνδυνο για θάνατο από όλες τις αιτίες (HR:0.82; 95% CI: 0.69–0.98; p=0.02), χωρίς να επιδράσει στην καρδιαγγειακή θνητότητα (0.93; 95% CI: 0.73–1.17; p=0.52). Από την άλλη, η μη επέκταση της DAPT συσχετίστηκε μεν με μειωμένη πιθανότητα για μείζονες αιμορραγίες, αλλά αυξημένο κίνδυνο για OEM και θρόμβωση εντός της ενδοπρόσθεσης [118]. Παρόμοια ευρήματα παρουσίασαν και οι Spencer FA και συν. και που αφορούσαν 28,808 ασθενείς που έλαβαν DES. Σε αυτή τη μετανάλυση έγινε ακόμα πιο έκδηλος ο κίνδυνος για αιμορραγικές εκδηλώσεις που συνοδεύει την επέκταση της διάρκειας χορήγησης της DAPT, παρά την μείωση του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια [119].

Όσο αφορά την επίδραση της μακροπρόθεσμης DAPT στην καρδιαγγειακή θνητότητα, μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε περίπου 70 000 ασθενείς έδειξε ότι η επέκταση της DAPT δε φαίνεται να επηρεάζει την καρδιαγγειακή πρόγνωση, όταν συγκριθεί με την βραχυπρόθεσμη DAPT και ακολούθως μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε ότι δεν επηρεάζεται η καρδιαγγειακή θνητότητα (HR:1.01; 95% CI: 0.93– 1.12; p=0.81) ούτε η ολική θνητότητα (HR: 1.04; 95% CI: 0.96–1.18; p=0.17) στην περίπτωση της μακροπρόθεσμης DAPT [116].

Οι Guistino και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς στους οποίους η αγγειοπλαστική χαρακτηρίζεται από τεχνικές δυσκολίες λόγω της ανατομίας και της σύνθεσης των βλαβών μπορεί να ευνοούνται από μακροπρόθεσμη DAPT

όσο αφορά την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς που ελάμβαναν DAPT είτε 3 είτε 6 μήνες είχαν σημαντικά αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο έναντι αυτών που ελάμβαναν DAPT >12 μήνες (HR: 1.98; 95% CI: 1.50 - 2.60; $p < 0.0001$). Η επέκταση της DAPT έδρασε μειώνοντας σημαντικά την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών ειδικά στην ομάδα της περίπλοκης τεχνικά αγγειοπλαστικής (HR: 0.56; 95% CI: 0.35 - 0.89) συγκριτικά με την ομάδα της μη-περίπλοκης τεχνικά αγγειοπλαστικής. Αυτές οι ευεργετικές δράσεις της επέκτασης της DAPT συνοδεύτηκαν και από σύγχρονη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου για μείζονα αιμορραγία και στις δύο ομάδες, δηλαδή και της ομάδας με περίπλοκη τεχνικά αγγειοπλαστική και στην με τη μη-περίπλοκη τεχνικά αγγειοπλαστική ($p = 0.96$). Τα δεδομένα αυτά πρέπει να ιδωθούν με προσοχή, αφού ο αριθμός των ασθενών με περίπλοκη τεχνικά αγγειοπλαστική ήταν μικρός (περίπου 1,900 ασθενείς). Εντούτοις, θα μπορούσαμε να πούμε συμπερασματικά ότι ασθενείς με περίπλοκες αθηρωματικές βλάβες θα ωφελούνταν από επέκταση της DAPT εφόσον δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για αιμορραγίες [120].

Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη βέλτιστη διάρκεια διπλής ανταιοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που λαμβάνουν βιοαπορροφήσιμο stent. Στην μεγαλύτερη τυχαioποιημένη μελέτη ABSORB III που ερεύνησε το θέμα, προτάθηκε διάρκεια DAPT για 12 μήνες [129]. Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 6 μελέτες και 3738 ασθενείς με ΣΝ που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική με βιοαπορροφήσιμα stent έναντι μεταλλικών stent επικαλυμμένα με everolimus έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά ως προς τα ποσοστά επέμβασης επαναιμάτωσης στο αγγείο-στόχος (OR 0.97 [95% CI 0.66-1.43]; $p=0.87$), στην αποτυχία της αγγειοπλαστικής στο αγγείο-στόχος (OR: 1.20 [0.90-1.60]; $p=0.21$), ως προς την εμφάνιση OEM (OR : 1.36 [0.98-1.89]; $p=0.06$), και όσο αφορά την ολική θνητότητα (OR : 0.95 [0.45-2.00]; $p=0.89$) για διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών. Η ομάδα των βιοαπορροφήσιμων παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση εντός του stent (OR 1.99 [95% CI 1.00-3.98]; $p=0.05$) ειδικά για τις πρώτες 30 ημερών από την εμφύτευση του stent (3.11 [1.24-7.82]; $p=0.02$) καθώς και για εμφάνιση η νέας στένωσης εντός της αρχικής βλάβης και για αυτό το λόγο προτείνεται η επέκταση της DAPT σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά εφόσον δεν συνοδεύονται

από αυξημένη πιθανότητα για να εκδηλώσουν αιμορραγίες με βασικό στόχο την πρόληψη της όψιμης επαναστένωσης [130].

Ασθενείς στους οποίους η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή, δίνεται η επιλογή διάνοιξη του αγγείου που έχει αποφραχθεί με μπαλόνι. Σε αυτή την περίπτωση η επιλογή της διάρκειας DAPT πρέπει αν εξατομικεύεται λαμβάνοντας ειδικά υπόψιν την θεραπεία που έπεται της επείγουσας αντιμετώπισης (πχ διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης) [131]. Δεν υπάρχουν προς το παρόν πολλά δεδομένα για τους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με μπαλόνι επικαλυμμένο με φάρμακο και για αυτό το χρονικό διάστημα DAPT ποικίλει από 3-12 μήνες [131].

Συμπερασματικά, η χορήγηση βραχυχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα ήταν περισσότερο ασφαλής σε ασθενείς που λαμβάνουν νεότερης γενιάς DES (everolimus ή zotarolimus DES) τα οποία σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά θρόμβωσης εντός του stent και έμφραγμα του μυοκαρδίου από τα πρώτης γενιάς DES (sirolimus ή paclitaxel DES) τα οποία χρησιμοποιούνται σε μικρό βαθμό στην καθ' ημέρα κλινική πράξη [95].

Στις περιπτώσεις της όψιμης θρόμβωσης του stent και των ισχαιμικών επιπλοκών σε ασθενείς που έχουν λάβει ενδοπρόσθεση τύπου DES, φαίνεται ότι η επέκταση της DAPT για 18-36 μήνες βελτιώνει την πρόγνωση των ανωτέρων κατά 1-2%, αυξάνοντας όμως των αιμορραγικό κίνδυνο για περίπου 1%. [119]. Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι η χρονική επέκταση της DAPT, οδηγεί σε 6 λιγότερα εμφράγματα και 3 λιγότερες περιπτώσεις θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης ανά 1000 ασθενείς/έτος σε σχέση με άτομα που λαμβάνουν DAPT για μικρότερο χρόνο. Από την άλλη η μακροπρόθεσμη DAPT σχετίζεται με την εκδήλωση 5 περισσότερων μείζονων αιμορραγιών ανά 1000 άτομα ανά έτος [119]. Αυτό κάνει πρακτικά δύσκολη την ανάδειξη πραγματικού καθαρού (net) κλινικού οφέλους από την μακροπρόθεσμη DAPT. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό OEM (δηλαδή ασθενείς με υψηλό προθρομβωτικό κίνδυνο), η χορήγηση μακροπρόθεσμης DAPT έχει σημαντικό ρόλο αφού σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρούνται επίσης βλάβες με ευάλωτες για ρήξη αθηρωματικές πλάκες. Όπως και να έχει, σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, προτείνεται η χορήγηση DAPT έως 6 μήνες και ακολούθως επανεξέταση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους για τη συνέχιση ή όχι της αγωγής [95].

Συνοψίζοντας, πρέπει να σημειώσουμε την ανάγκη για εξατομίκευση της διάρκειας και του είδους της DAPT σε κάθε ασθενή, εστιάζοντας ειδικά στο ατομικό αναμνηστικό, στην παρουσία συννοσηροτήτων όπως ΣΔΙΙ, στην ηλικία του ασθενούς με στόχο τον συνυπολογισμό του προθρομβωτικού κινδύνου και της πιθανότητας για εκδήλωση αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή. Συν τοις άλλοις, πρέπει να επεξηγούνται οι θεραπευτικές συστάσεις και επιλογές στον ασθενή και οι αποφάσεις να λαμβάνονται από κοινού με στόχο την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής [95].

Χρήσιμα εργαλεία στον καθορισμό και στην πρόβλεψη του ατομικού αιμορραγικού κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος σε ασθενείς που πρέπει να λάβουν DAPT [95]. Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν γενικά τη λήψη DAPT για τουλάχιστον 6 μήνες σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ και για τουλάχιστον 12 για ασθενείς με ΟΣΣ. Η αγωγή παρατείνεται ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς που τα ιδιαίτερα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια ενώ έχουν μειωμένο κίνδυνο για αιμορραγίες (πχ DAPT Score ≥ 2). Τέτοιοι ασθενείς είναι ασθενείς με ΣΔΙΙ, ιστορικό για κάπνισμα, προηγούμενης PCI ή ΟΣΣ, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [95].

Χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από έμφραγμα ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Δεδομένα από κλινικές μελέτες και μεταanalύσεις

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για την αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ανήκουν σε ομάδα με αυξημένο κίνδυνο και θα πρέπει να μεταφέρονται όσο το δυνατόν γρηγορότερα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για τη διενέργεια αγγειοπλαστικής (εντός 90') [95]. Παρόμοια θεραπεία προτείνεται για την πλειονότητα των άλλων ΟΣΣ.

Οι ισχύουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες υπογραμμίζουν την σημασία που κατέχουν στη θεραπεία των ΟΣΣ τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, δηλαδή η πρασουγρέλη και τικαγρελόρη, με δεδομένο ότι δεν ισχύουν αντενδείξεις και ότι είναι διαθέσιμα [95].

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει επιγραμματικά το πλήθος των ερευνών που έχουν μελετήσει την ειδική κατηγορία των ασθενών αυτών και την επίδραση της DAPT στην πρόγνωση των.

Στη μελέτη CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) εξετάστηκε η επίδραση που θα είχε η χορήγηση κλοπιδογρέλης πριν από την αγγειοπλαστική σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του σχήματος αν η κλοπιδογρέλη χορηγούνταν κατά τη διενέργεια της ίδιας της επέμβασης, σε ασθενείς με STEMI. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης προ της επέμβασης οδηγούσαν σε σημαντική μείωση του κινδύνου για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, OEM ή AEE τις πρώτες 30 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική (3.6% vs 6.2%; OR 0.54 [95% CI, 0.35-0.85]; $P = .008$). Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα δεν φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο για εκδήλωση αιμορραγιών, μείζονων ή ελάσσονων (2.0% vs 1.9%; $P > 0.99$) [132].

Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση τικαγρελόρης προνοσοκομειακά έναντι της χορήγησης εντός του αιμοδυναμικού εργαστηρίου εξετάστηκε στη μελέτη ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery) σε 1862 ασθενείς με STEMI έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η τακτική αυτή δε φάνηκε να επιδρά στην παραμονή των ΗΚΓ αλλοιώσεων για STEMI ή στη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών ούτε στις πρώτες 24 ώρες ούτε εντός του πρώτου μήνα από την στιγμή της επέμβασης. Παρά ταύτα, η προνοσοκομειακή χορήγηση τικαγρελόρης φάνηκε να επιδρά ευνοϊκά στη μείωση της πιθανότητας για θρόμβωση εντός της ενδοπρόσθεσης χωρίς να μειώνει την ασφάλεια του σχήματος, όσο αφορά τις αιμορραγίες [133].

Η μελέτη PCI-CURE (PCI-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) διερεύνησε την κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι ασπιρίνης και εικονικού φαρμάκου σε 2658 ασθενείς με NSTEMI έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν θεραπεία με αγγειοπλαστική και ενδοπρόσθεση αρχικά για 4 εβδομάδες και ακολούθως για ακόμα 8 μήνες. Πιο συγκεκριμένα, όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη προ της αγγειοπλαστικής και μετά την επέμβαση για 4 εβδομάδες. Κατόπιν, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, μία στην οποία οι ασθενείς έλαβαν την ίδια αγωγή για ακόμα 8 μήνες και σε άλλη στην οποία

έλαβαν ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο. Η DAPT για 9 μήνες οδήγησε σε μειωμένο ποσοστό ασθενών που απεβίωσαν από καρδιαγγειακά αίτια, εμφάνισαν OEM ή χρειάστηκαν επείγουσα επέμβαση επαναιμάτωσης τόσο στις 30 ημέρες (4,5% έναντι 6,4%, RR 0.70 [95% CI 0.50-0.97], $p=0.03$) όσο και στους 9 μήνες που διήρκεσε η μελέτη (6% εν. 8%, RR: 0.75; 95% CI: 0.56–1.00; $p=0.047$). Είναι σημαντικό ότι η επέκταση της DAPT δε φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια του σχήματος, όταν συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες ($p=0.64$) [134].

Εκτός από την ήδη αναφερθείσα μελέτη των Udell και συν. , μια post-hoc ανάλυση από 3,500 περίπου ασθενείς με ιστορικό OEM που έλαβαν μέρος στη μελέτη DAPT έδειξε ότι ασθενείς που ελάμβαναν ήδη 12 μήνες DAPT και έλαβαν συνέχιση της αγωγής για ακόμα 18 μήνες, είχαν σε μικρότερο ποσοστό φαινόμενα θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης (0.5% vs. 1.9%; HR: 0.27; CI: 0.13–0.57, $p<0.001$) και MACCE (3.9% vs. 6.8%; HR: 0.56; CI: 0.42–0.76; $p<0.001$), αλλά χωρίς να επηρεάζεται η ολική θνητότητα, σε σύγκριση με αυτούς που δεν συνέχισαν το συγκεκριμένο σχήμα. Ταυτόχρονα, ο κίνδυνος για εκδήλωση μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας ήταν σε αυτούς τους ασθενείς σημαντικά αυξημένος εν συγκρίσει με αυτούς που έλαβαν βραχυπρόθεσμη DAPT (1.9% vs. 0.8%, HR: 2.38; CI: 1.28–4.43, $p=0.005$) [135].

Εξίσου σημαντικά ήταν τα ευρήματα από την τυχαιοποιημένη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) όπου 21,162 ασθενείς με προηγούμενο OEM έλαβαν ασπιρίνη και τικαγρελόρη για 12 μήνες. Ακολούθως οι ασθενείς με τυχαιοποιημένο τρόπο μοιράστηκαν σε 3 ομάδες με αναλογία 1:1:1 για να λάβουν είτε α) αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης και 90mg τικαγρελόρη δύο φορές ημερησίως, β) ασπιρίνη και τικαγρελόρη 60mg δύο φορές ημερησίως γ) ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για διάστημα 33 μηνών. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι τα άτομα που έλαβαν τη διπλή δόση τικαγρελόρης στη μέγιστη δοσολογία εμφάνισαν κατά 7.85% θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας και AEE, 7.77% στην ομάδα με την ενδιάμεση δόση και 9.04% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (HR 0.85 για διπλή, μέγιστη δοσολογία τικαγρελόρης εν. Placebo; 95% CI, 0.75 - 0.96; $P=0.008$; HR 0.84 για διπλή, μέτρια δοσολογία

τικαγρελόρης έν. Placebo; 95% CI, 0.74 - 0.95; P=0.004). Αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα συνοδεύτηκαν από αύξηση της πιθανότητας για μείζονα αιμορραγία (2.60% για τη μέγιστη δόση, 2.30% για την ενδιάμεση δόση, 1.06% για το εικονικό φάρμακο, P<0.001). Έτσι, η μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάμματα περιορίστηκε από τη συνοδό αύξηση των αιμορραγιών, ενώ φάνηκε επίσης ότι η αύξηση της δοσολογίας της τικαγρελόρης δεν συνείσφερε κλινικά περισσότερο από ότι η χορήγηση μέτριας δοσολογίας [136].

Αρκετές μελέτες βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη και θα ρίξουν φως σε φλέγοντα ζητήματα που αφορούν τη διάρκεια της DAPT και την κλινική της αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική λόγω ΟΣΣ. Για παράδειγμα, βρίσκεται σε εξέλιξη η μελέτη GLOBAL LEADERS, στην οποία αναμένεται να συμπεριληφθούν >16.000 άτομα με ΟΣΣ ή με σταθερή ΣΝ. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική λόγω ΟΣΣ θα λάβουν ασπιρίνη και τικαγρελόρη 90mg δυο φορές ημερησίως για 1 μήνα και ακολούθως μονοθεραπεία με τικαγρελόρη για ακόμα 23 μήνες έναντι DAPT με ασπιρίνη και τικαγρελόρη για 12 μήνες. Οι ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία με αγγειοπλαστική στα πλαίσια σταθερής ΣΝ θα λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 24 μήνες έναντι DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 12 μήνες. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δεν έδειξαν πάντως υπεροχή της μονοθεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της συμβατικής DAPT για 12 μήνες όσο αφορά την ολική θνητότητα [137].

Παρόμοιας φιλοσοφίας είναι επίσης το αντικείμενο έρευνας της μελέτης TWILIGHT, στην οποία 9000 ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάμματα που έλαβαν αγγειοπλαστική με DES θα λαμβάνουν αρχικά ασπιρίνη (81-100mg) και κλοπιδογρέλης (90mg δις ημερησίως) για 3 μήνες και ακολούθως τυχαιοποιούνται για συνέχιση αγωγής έως τους 12 μήνες με ασπιρίνη και τικαγρελόρη ή τικαγρελόρη και placebo. Στόχος της μελέτης είναι η σύγκριση της τικαγρελόρης ως μονοθεραπείας έναντι της συμβατικής DAPT όσο αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σχήματος [138].

Τέλος, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πρασουγρέλης συγκριτικά με την τικαγρελόρη, μια μετα-ανάλυση με περίπου 33,000 ασθενείς με ΟΣΣ ανέδειξε ότι η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη υπερέχουν της κλοπιδογρέλης στην μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου

(OR=0.83 [0.74-0.93], $p=0.001$), OEM (OR=0.79 [0.73-0.86], $p<0.001$) ή θρόμβωση της ενδοπρόσθεσης (OR=0.61 [0.51-0.74], $p<0.001$) στο διάστημα των πρώτων 12 μηνών, χωρίς να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών ή AEE. Η αγωγή με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη σχετίστηκε από την άλλη με μεγαλύτερη πιθανότητα ο ασθενής να διακόψει την αγωγή (OR=1.12 [1.05-1.19], $p<0.001$). Πάντως η αποτελεσματικότητα του αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα όσο αφορά την εκδήλωση OEM, AEE ή την ολική θνητότητα δε φάνηκε να διαφέρει όταν η σύγκριση αφορούσε την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη. Από την άλλη η πρασουγρέλη υπερείχε στην περίπτωση της θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης (OR=0.64 [0.43-0.93], $p=0.020$) ενώ αύξανε σημαντικά την πιθανότητα για μεγάλη αιμορραγία (OR=1.43 [1.10-1.85], $p=0.007$) και ακόμα περισσότερο τις αιμορραγίες που σχετίζονταν με CABG (OR=4.30 [1.73-10.6], $p=0.002$) σε σχέση με την τικαγρελόρη [139].

Συνοπτικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι άτομα που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent στα πλαίσια ΟΣΣ ωφελούνται από την παράταση της αγωγής με DAPT. Η τικαγρελόρη και πρασουγρέλη υπερέχουν της κλοπιδογρέλης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμμάτων σε αυτούς τους ασθενείς αλλά η χορήγηση πρασουγρέλης σχετίζεται με αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου και έχει συγκεκριμένες αντενδείξεις που αποκλείουν από την αγωγή συγκεκριμένους ασθενείς.

Πίνακας 3: Κλινικές μελέτες/μετα-αναλύσεις για τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Μελέτη	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
η		
DAPT [135]	• Post-hoc ανάλυση • Υποπληθυσμός ασθενών με έμφραγμα • 12 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη+θειενοπυριδίνη • Τυχαιοποίηση σε ακόμη 18 μήνες με ασπιρίνη +θειενοπυριδίνη vs. θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη)	• Μείωση θρόμβωσης εντός του stent 0.5% vs. 1.9% (HR: 0.27; CI: 0.13–0.57, $p<0.001$) • Μείωση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικού) 3.9% vs. 6.8% (HR: 0.56; CI: 0.42–0.76; $p<0.001$) • Μέτρια ή μείζων αιμορραγία κατά GUSTO 1.9% vs. 0.8% (HR: 2.38; CI: 1.28–4.43, $p=0.005$) • Θάνατος από κάθε αιτία 1.4% vs. 1.6 (HR: 0.87; CI: 0.50–1.50, $p=0.61$)
PEGA SUS-TIMI 54 [136]	• 21,162 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος • Τυχαιοποίηση σε σχήμα 1:1:1 σε χαμηλή δόση ασπιρίνης +τικαγρελόρης 90mg δις ημερησίως+60mg τικαγρελόρης δις ημερησίως+ εικονικό φάρμακο • Παρακολούθηση 33 μήνες	• Μείωση κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό κατά 7.85% vs. 7.77% vs. 9.04% (HR 0.85; 95% [CI], 0.75 - 0.96; $P=0.008$; HR 0.84; 95% CI, 0.74 - 0.95; $P=0.004$) • Αυξημένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας TIMI (2.60% vs. 2.30% vs. 1.06%, $P<0.001$) και ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή θανατηφόρου αιμορραγίας 0.63% vs. 0.71% vs. 0.60% αντίστοιχα
TRIL OGY ACS [140]	• 7243 ασθενείς με υπενδοκάρδιο έμφραγμα που αντιμετωπίστηκαν χωρίς αγγειοπλαστική • Χορήγηση ασπιρίνης+πρασουγρέλης vs. ασπιρίνης+κλοπιδογρέλης	• Μικρότερος κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού στις 30 ημέρες (13.9% vs. 16.0%, HR: 0.91; 95% CI: 0.79–1.05; $p=0.21$) • Ελαφρά αύξηση στον κίνδυνο για σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή

		αιμορραγίας κατά GUSTO (0.9% vs. 0.6% (HR: 0.94; 95% CI: 0.44–1.99; p=0.87)
PLATO [141]	- Υποανάλυση της μελέτης PLATO - Σύγκριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+ τικαγρελόρη vs. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη 7,544 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική	- Μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο 9.4% vs. 10.8% (HR: 0.87; 95% CI: 0.75– 1.01; p=0.07) - Όχι διαφορά στον κίνδυνο για αιμορραγία (HR: 0.98; p=0.76) - Χαμηλότερος κίνδυνος για θρόμβωση του stent για την τικαγρελόρη (HR: 0.66; p=0.03) - Υψηλότερος κίνδυνος για εγκεφαλικό για την τικαγρελόρη (1.7% vs. 1.0%; HR: 1.63; 95% CI: 1.07–2.48; p=0.02)
TRITON [75]	- Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη+πρασουγρέλη vs. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη 13,608 ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο προς αγγειοπλαστική	9.9% vs.12.1% κίνδυνος για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα, εγκεφαλικό (HR 0.81; 95% CI 0.73 - 0.90; P<0.001) 2.4% vs. 1.8% κίνδυνος για μείζων TIMI αιμορραγία που δεν σχετίζεται με CABG (HR 1.32; 95% CI, 1.03 - 1.68; P=0.03) 1.1% vs. 2.4% (p=0.001) κίνδυνος για θρόμβωση του stent 1.4% vs. 0.9% (p=0.01) κίνδυνος για απειλητική αιμορραγία για τη ζωή και 0.4% vs. 0.1% (p=0.002) για θανατηφόρα αιμορραγία
TRITON-TIMI 38 [142]	- Σύγκριση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+πρασουγρέλη vs. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη 3,534 ασθενείς με διατοχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική	10% vs. 12,4% κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα, ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό στους 15 μήνες (HR: 0.79; 95% CI: 0.65- 0.97; p=0.0221) - Όχι διαφορές στον κίνδυνο για μείζονα TIMI αιμορραγία μη-σχετιζόμενη με CABG στις 30 ημέρες ή στους 15 μήνες

		6.5% vs. 9.5% κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή επέμβαση επαναγγείωσης του αγγείου στόχου στις 30 ημέρες (HR: 0.75; 95% CI: 0.59–0.96; p=0.0205)
CHA RISMA [143]	- Σύγκριση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη vs. ασπιρίνη+εικονικό φάρμακο 15.603 ασθενείς υψηλού κινδύνου για αθηροθρομβωτικά επεισόδια	6,8% vs. 7,4% κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο στους 28 μήνες (RR: 0.93; 95% CI: 0.83–1.05; p=0.22) 1.7% vs. 1.3% (RR: 1.25; 95% CI: 0.97–1.61; p=0.09) κίνδυνος για σοβαρή αιμορραγία κατά GUSTO 6.6% vs. 8.3% (HR: 0.774; 95% CI: 0.613– 0.978; p=0.031) κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα και εγκεφαλικό (post-hoc ανάλυση με ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα)
COM MIT [144]	- Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη vs. ασπιρίνη 45,852 ασθενείς με διατοχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου	9,2% vs. 10,1% μείωση στον κίνδυνο για θάνατο, έμφραγμα ή εγκεφαλικό (RRR: 9%; 95% CI: 3%–14%; p=0.002 7,5% vs. 8.1% (RRR: 7%; 95% CI: 1%–13%; p=0.03) μείωση στον κίνδυνο για θνητότητα από κάθε αίτιο 0.58% vs 0.55% (p=0.59) κίνδυνος απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας
CLAR ITY [132]	1863 ασθενείς με διατοχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου - Σύγκριση θεραπείας με κλοπιδογρέλη προ της διενέργειας αγγειοπλαστικής vs. έναρξη κλοπιδογρέλης κατά την αγγειοπλαστική	3.6% vs 6.2% (OR 0.54 [95% CI, 0.35–0.85]; P = .008) μείωση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος ή εγκεφαλικού στις 30 ημέρες 4.0% vs 6.2% (OR, 0.62 [95% CI, 0.40–0.95]; P = .03) εμφάνιση εμφράγματος ή εγκεφαλικού πριν τη διενέργεια αγγειοπλαστικής - Όχι διαφορές στον κίνδυνο για μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία (2.0% vs 1.9%; P>.99)

PCI-CURE [134]	• 2658 ασθενείς με υπενδοκάρδιο έμφραγμα του μυοκαρδίου που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική • Σύγκριση αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη vs. ασπιρίνη+εικονικό φάρμακο	• 4,5% vs. 6,4% κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επείγουσα επέμβαση επαναγγείωσης στις 30 ημέρες (RR 0.70 [95% CI 0.50-0.97], p=0.03) • 6.0% vs. 8.0% κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο ή έμφραγμα μεταξύ της αγγειοπλαστικής και του τέλους της παρακολούθησης (RR: 0.75; 95% CI: 0.56–1.00; p=0.047) • Όχι διαφορές στον κίνδυνο για αιμορραγία (p=0.64)
ATLAN-TIC [133]	• 1862 ασθενείς με διατοιχωματικό έμφραγμα • Σύγκριση προνοσοκομειακής vs. κατά την αγγειοπλαστική χορήγηση τικαγρελόρης	• 42.5% vs. 47.5% επιμονή των ανασπάσεων του διαστήματος ST $\geq 70\%$ • 0% vs. 0.8% στις πρώτες 24 ώρες; 0.2% vs. 1.2% στις 30 ημέρες, εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων • Μικρότερος κίνδυνος θρόμβωσης εντός του stent στην προνοσοκομειακή χορήγηση τικαγρελόρης • Όχι διαφορές στον κίνδυνο για αιμορραγία
GLOBAL LEADERS [145]	• >16.000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο • Σύγκριση τικαγρελόρης 90mg δυο φορές ημερησίως για 24 μήνες μαζί με ασπιρίνη ≤ 100 mg για ένα μήνα vs. διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη (για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) ή κλοπιδογρέλη (για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο) για	• Σύγκριση κινδύνου για θνητότητα από κάθε αίτιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου στους 24 μήνες και αιμορραγίας τάξης 3 ή 5 κατά BARC

	12 μήνες μαζί με ασπιρίνη ≤ 100 mg για 24 μήνες	
TWILI GHT [138]	9000 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με DES και λαμβάνουν ασπιρίνη+τικαγρελόρη για 3 μήνες - Τυχαιοποίηση σε ασπιρίνη+τικαγρελόρη vs. τικαγρελόρη για 12 μήνες	Έλεγχος αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
Μετα- ανάλυση Biondi- Zoccai [139]	32,893 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο - Σύγκριση χορήγησης πρασουγρέλης vs. τικαγρελόρης	- Πρασουγρέλης/τικαγρελόρης vs. κλοπιδογρέλη: υπερτερούν για τη μείωση του κινδύνου για θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θρόμβωση του stent στους 12 μήνες (θάνατος, OR=0.83 [0.74-0.93], $p=0.001$), έμφραγμα, OR=0.79 [0.73-0.86], $p<0.001$), θρόμβωση του stent, OR=0.61 [0.51-0.74], $p<0.001$) - Όχι διαφορές στον κίνδυνο για εγκεφαλικό ή μείζονα αιμορραγία - Συχνότερη διακοπή του φαρμάκου με πρασουγρέλη/τικαγρελόρη vs. κλοπιδογρέλη (OR=1.12 [1.05-1.19], $p<0.001$) - Πρασουγρέλη vs. τικαγρελόρη: όχι διαφορά στην συνολική θνητότητα, εμφάνιση εμφράγματος, εγκεφαλικού ($p>0.05$) - Πρασουγρέλη: σημαντικά μειωμένος κίνδυνος για θρόμβωση του stent (OR=0.64 [0.43-0.93], $p=0.020$) - Τικαγρελόρη: σημαντικά μικρότερος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία (OR=1.43 [1.10-1.85], $p=0.007$), και μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (OR=4.30 [1.73-10.6], $p=0.002$)

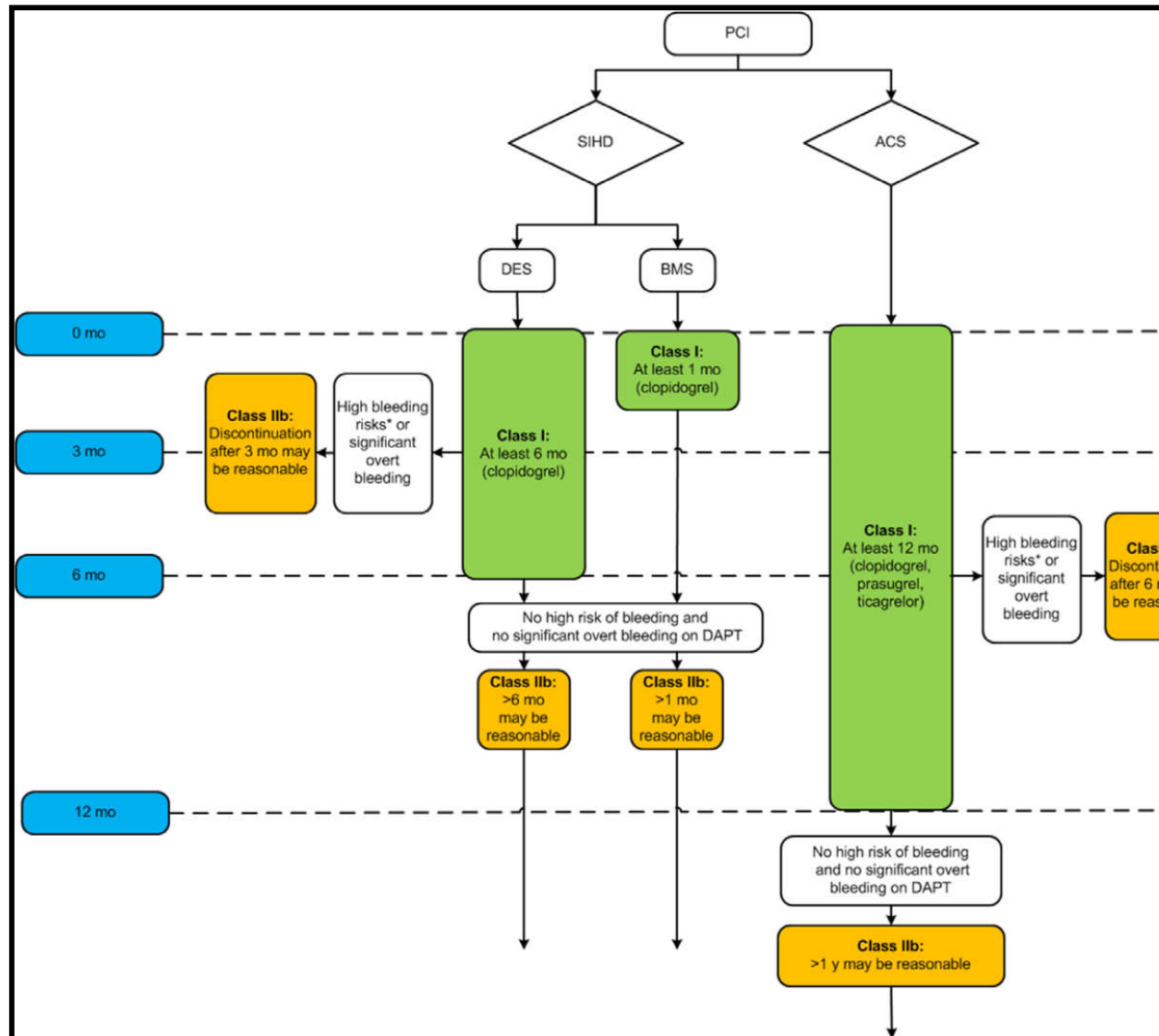
Επιλογή σχήματος και διάρκειας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής: Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες

Στην παρούσα ενότητα θα παρουσιασθούν οι αλγόριθμοι που καθορίζουν το σχήμα αλλά και τη διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (2017) και των ACC/AHA (2016) [95, 96] (Εικόνες 2, 3, πίνακες 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Πίνακας 4: Συστάσεις για τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

COR	LOE	Σύσταση
I	A	Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση BMS, θεραπεία με αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη) θα πρέπει να δίνεται τουλάχιστον για 1 μήνα
	B- R ^{SR}	Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση DES, θεραπεία με αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη) θα πρέπει να δίνεται για τουλάχιστον 6 μήνες
	B- NR	Σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνιστάται ημερήσια δόση ασπιρίνης 81mg (75mg-100mg)
IIb	A ^{SR}	Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση BMS ή DES, οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει αιμορραγική επιπλοκή και δεν βρίσκονται σε κίνδυνο για αιμορραγία (προηγούμενη αιμορραγία υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, διαταραχή πήξης,

IIb	LD	αντιπηκτικά από του στόματος) η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη για >1 μήνα για όσους λαμβάνουν BMS ή για >6 μήνες για όσους λαμβάνουν DES είναι αποδεκτή Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση DES και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία (πχ. θεραπεία με αντιπηκτικά από του στόματος) ή είναι σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία (πχ. ενδοκράνια αιμορραγία) ή αναπτύσσουν έκδηλη αιμορραγία, η διακοπή του αναστολέα P2Y12 μετά από 3 μήνες είναι αποδεκτή
Πηγή: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease SR: Systematic Review, R: Randomized, NR: Non-Randomized, LD: Limited Data		



Εικόνα 2: Αλγόριθμος για τη διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με αναστολέα P2Y12 σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική. (Πηγή: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;134:e123–e155)

Η κλοπιδογρέλη είναι ο μόνος αναστολέας P2Y12 που έχει μελετηθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Η ασπιρίνη συνεχίζεται σχεδόν εφ' όλη τη ζωή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο >1 έτος παραμένουν κλινικά ελεύθεροι υποτροπής θεωρούνται ότι έχουν σταθερή στεφανιαία νόσο. Ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με DES και έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. θεραπεία με αντιπηκτικά από του στόματος) ή είναι σε κίνδυνο για σοβαρά

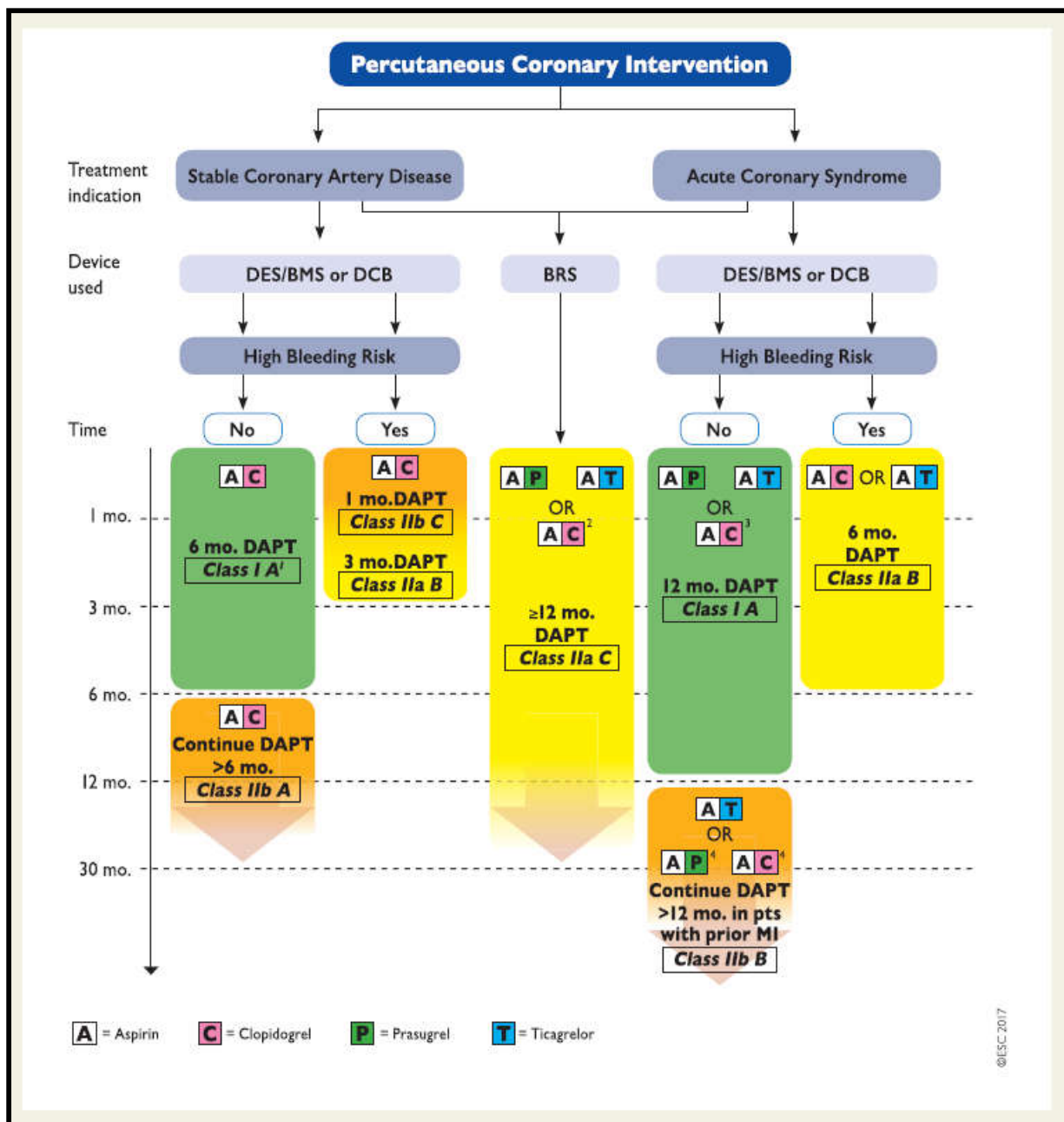
Πίνακας 5: Συστάσεις για τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

COR	LOE	Σύσταση
I	B-R	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση BMS ή DES, θεραπεία με αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) θα πρέπει να δίνεται για τουλάχιστον 12 μήνες
I	B-NR	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνιστάται ημερήσια δόση ασπιρίνης 81mg (75mg-100mg)
I	B-NR	Σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ημερήσια δόση ασπιρίνης 81mg (75mg-100mg) συνιστάται
IIa	B-R	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική, είναι δικαιολογημένη η χορήγηση τικαγρελόρης έναντι κλοπιδογρέλης ως αγωγή συντήρησης με αναστολέα P2Y12
IIa	B-R	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική, οι οποίοι δεν έχουν υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία ή δεν έχουν ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, είναι δικαιολογημένη η χορήγηση πρασουγρέλης έναντι κλοπιδογρέλης ως αγωγή συντήρησης με αναστολέα P2Y12
IIb	A-SR	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική, οι οποίοι έχουν

IIb		ανεχθεί τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς επιπλοκές και δεν βρίσκονται σε κίνδυνο για αιμορραγία (προηγούμενη αιμορραγία υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, διαταραχή πήξης, αντιπηκτικά από του στόματος) η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για >12 μήνες είναι αποδεκτή
III: Harm	C- LD	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση DES και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία (πχ. θεραπεία με αντιπηκτικά από του στόματος) ή είναι σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία (πχ. ενδοκράνια αιμορραγία) ή αναπτύσσουν έκδηλη αιμορραγία, η διακοπή του αναστολέα P2Y12 μετά από 6 μήνες είναι αποδεκτή
	B-R	Η πρασουγρέλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου
Πηγή: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual		
Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease		
SR: Systematic Review, R: Randomized, NR: Non-Randomized, LD:		
Limited Data		

Πίνακας 6: Επιλογή θεραπείας με αναστολέα P2Y12

COR	LOE	Σύσταση
Ila	B-R	Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI-ACS ή STEMI) που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική και στους ασθενείς με NSTEMI-ACS που λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία (χωρίς αγγειοπλαστική), είναι αποδεκτή η χορήγηση τικαγρελόρης έναντι κλοπιδογρέλης ως αγωγή συντήρησης με αναστολέα P2Y12 Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI-ACS ή STEMI) που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική, οι οποίοι δεν έχουν υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία ή δεν έχουν ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, είναι δικαιολογημένη η χορήγηση πρασουγρέλης έναντι κλοπιδογρέλης ως αγωγή συντήρησης με αναστολέα P2Y12
III: Harm	B-R	Η πρασουγρέλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου
Πηγή: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease R: Randomized		



Εικόνα 3: Αλγόριθμος για τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική (Πηγή: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2018) 39, 213–254)

ACS = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, BMS = bare-metal stent, BRS = βιοαπορροφήσιμο vascular scaffold, CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη, DCB = drug-coated balloon, DES= drug-eluting stent, PCI = διαδερμική αγγειοπλαστική, Stable CAD = σταθερή στεφανιαία νόσος. Υψηλός κίνδυνος για αιμορραγία θεωρείται όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία υπό την αγωγή με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (πχ. PRECISE-DAPT σκορ ≥ 25). Τα χρώματα αναφέρονται στην τάξη σύστασης κατά ESC (πράσινο= Class I, κίτρινο=

Πίνακας 7: Διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και επιλογές stent σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

Σύσταση	COR	LOE
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη συνιστάται για 6 μήνες, ανεξάρτητα από τον τύπο του stent	I	A
Ανεξάρτητα από την προβλεπόμενη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η εμφύτευση DES είναι η προτιμητέα επιλογή	I	A
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία (πχ. PRECISE-DAPT Score $\geq$ 25), η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 3 μήνες θα πρέπει να επιλέγεται	IIa	B
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν drug-coated balloon, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες θα πρέπει να επιλέγεται	IIa	B
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν bioresorbable vascular scaffolds, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τουλάχιστον 12 μήνες θα πρέπει να επιλέγεται	IIa	C
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που έχουν ανεχθεί καλώς τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς αιμορραγία και που βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο για αιμορραγία αλλά υψηλό κίνδυνο για ισχαιμία, η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για >6 μήνες έως <30 μήνες μπορεί να επιλέγεται	IIb	A
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που οι 3 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θέτουν ζητήματα ασφαλείας, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα μπορεί να επιλέγεται	IIb	C

Πηγή: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed
in collaboration with EACTS.

Πίνακας 8: Διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

Σύσταση	COR	LOE
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με αναστολέα P2Y12 μαζί με ασπιρίνη ενδείκνυται για 12 μήνες εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις όπως αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία (πχ. PRECISE-DAPT ≥ 25)	I	A
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, οι οποίοι είναι σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία (πχ. PRECISE-DAPT ≥ 25), η διακοπή του αναστολέα P2Y12 μετά από 6 μήνες μπορεί να επιλέγεται	IIa	B
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λαμβάνουν bioresorbable vascular scaffolds, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τουλάχιστον 12 μήνες πρέπει να επιλέγεται	IIa	C
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που έχουν ανεχθεί καλώς τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς αιμορραγία, η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για >12 μήνες μπορεί να επιλέγεται	IIb	A
Σε ασθενείς με έμφραγμα και υψηλό κίνδυνο για ισχαιμία που έχουν ανεχθεί τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς αιμορραγία, η τικαγρελόρη 60 mg δισ ημερησίως για περισσότερο από 12 μήνες μαζί με ασπιρίνη μπορεί να επιλέγεται αντί της κλοπιδογρέλης ή της πρασουγρέλης	IIb	B
Πηγή: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.		

Πίνακας 9: Επιλογή και έναρξη αγωγής με αναστολέα P2Y12

Σύσταση	COR	LOE
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η τικαγρελόρη (180mg δόση φόρτισης, 90 mg δις ημερησίως) μαζί με ασπιρίνη συνιστάται, ανεξάρτητα από την αρχική αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έχουν ήδη λάβει κλοπιδογρέλη (και η οποία θα διακόπτεται όταν θα ξεκινάει η τικαγρελόρη) εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις	I	B
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, η πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης, 10 mg καθημερινή δόση) μαζί με ασπιρίνη συνιστάται για τους ασθενείς που δε λαμβάνουν αναστολέα P2Y12 και έχουν NSTEMI-ACS ή θεραπεύονται συντηρητικά για STEMI αν υπάρχει ένδειξη για αγγειοπλαστική, ή σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε άμεσο καθετηριασμό εκτός και αν υπάρχει υψηλός κίνδυνος για απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή άλλες αντενδείξεις	I	B
Η προ-θεραπεία με αναστολέα P2Y12 συνιστάται σε ασθενείς με γνωστή ανατομία στεφανιαίων αγγείων και πρόκειται να γίνει αγγειοπλαστική καθώς επίσης και στους ασθενείς με STEMI	I	A
Σε ασθενείς με NSTEMI-ACS που υποβάλλονται σε επεμβατική θεραπεία, η τικαγρελόρη (180 mg δόση φόρτισης, 90 mg δις ημερησίως), ή η κλοπιδογρέλη (600 mg δόση φόρτισης, 75 mg ημερησίως) αν η τικαγρελόρη δεν ενδείκνυται, θα πρέπει να επιλέγεται μόλις τεθεί η διάγνωση	IIa	C
Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, η προ-θεραπεία με κλοπιδογρέλη μπορεί να επιλέγεται αν υπάρχει πιθανότητα για αγγειοπλαστική	IIb	C
Η κλοπιδογρέλη (600 mg δόση φόρτισης, 75 mg καθημερινά) μαζί με ασπιρίνη συνιστάται για τη σταθερή στεφανιαία νόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	I	A

που δεν μπορούν να λάβουν τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή που λαμβάνουν αντιπηκτικά από το στόματος

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης σε ασθενείς ≤ 75 , 75 mg ημερήσια δόση) συνιστάται μαζί με ασπιρίνη για τους ασθενείς με STEMI που λαμβάνουν θρομβόλυση

Η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη μαζί με ασπιρίνη μπορεί να χορηγηθούν αντί της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, υπολογίζοντας τον κίνδυνο για ισχαιμία (πχ. υψηλό SYNTAX σκορ, προηγούμενη θρόμβωση του stent, εντόπιση και αριθμός stent) και για αιμορραγία (πχ. PRECISE-DAPT σκορ)

Σε ασθενείς με NSTEMI-ACS με μη-γνωστή ανατομία στεφανιαίων αγγείων, δε συνιστάται να χορηγείται πρασουγρέλη

Πηγή: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.

I

A

IIb

C

III

B

Πίνακας 10: Αλλαγή αγωγής με αναστολείς P2Y12

Σύσταση	COR	LOE
Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που προηγουμένως λάμβαναν κλοπιδογρέλη, η αλλαγή από κλοπιδογρέλη σε τικαγρελόρη θα πρέπει να γίνεται άμεσα από την προσέλευση στο νοσοκομείο σε δόση φόρτισης 180mg ανεξάρτητα από την ώρα και τη δόση κλοπιδογρέλης που χορηγήθηκε, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για την τικαγρελόρη	I	B
Πρόσθετη αλλαγή μεταξύ αναστολέων P2Y12 μπορεί να γίνεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ή δυσανεξίας στην αγωγή βάσει των προτεινόμενων αλγορίθμων	IIb	C
Πηγή: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.		

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η διάρκεια της αγωγής επιδρά δραστικά στην αποτελεσματικότητα της DAPT στο να προλαμβάνει καρδιαγγειακές επιπλοκές ή ακόμα και στην ολική νοσηρότητα και θνητότητα, σε ασθενείς που λαμβάνει αγγειοπλαστική. Ο Πίνακας 11 περιλαμβάνει τους βασικούς παράγοντες που επιδρούν στην αποτελεσματικότητα και κατ'επέκταση στη διάρκεια της DAPT.

Πίνακας 11: Παράγοντες για αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο (και θρόμβωση του stent) ή αιμορραγία

Αυξημένος ισχαιμικός κίνδυνος/Κίνδυνος για θρόμβωση του stent (πιθανώς ευνοεί την παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής)	Αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία (πιθανώς ευνοεί τη βραχυχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή)
Αυξημένος ισχαιμικός κίνδυνος	Ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας
Αυξημένη ηλικία	Αντιπηκτικά από του στόματος
Εικόνα οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Γυναικείο φύλο
Πολλαπλά προηγούμενα εμφράγματα	Αυξημένη ηλικία
Εκτεταμένη στεφανιαία νόσος	Χαμηλό βάρος σώματος
Σακχαρώδης διαβήτης	Χρόνια Νεφρική Νόσος
Χρόνια Νεφρική Νόσος	Σακχαρώδης διαβήτης
Αυξημένος κίνδυνος για θρόμβωση του stent	Αναιμία
Εικόνα οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Χρόνια θεραπεία με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή στεροειδή
Σακχαρώδης διαβήτης	
Κλάσμα εξώθησης <40%	
1ης γενιάς DES	
Μικρότερο stent	
Αποτυχία stent	
Μικρή διάμετρος stent	
Μεγάλο μήκος stent	
Stent με διχασμό	
Επαναστένωση εντός του stent	

Ανάμεσα στους διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια της DAPT σημαντικό ρόλο παίζει καταρχήν το αίτιο που οδήγησε στη διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης, δηλαδή αν το παθολογικό αίτιο προέκυψε μέσα από εκδήλωση ΟΣΣ ή στα πλαίσια σταθερής ΣΝ. Αυτός ο παράγοντας αναλύθηκε διεξοδικά προηγουμένως.

Πέραν αυτού, καθοριστικοί παράγοντες είναι:

- ▶ 1. Το είδος της ενδοπρόσθεσης (BMS vs DES)
- ▶ 2. Ο αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας (πρασουγρέλη αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος)
- ▶ 3. Το αθηρωματικό φορτίο
- ▶ 4. Αντίσταση στη δράση των αντιαιμοπεταλιακών και ειδικά της κλοπιδογρέλης (genetic variability και πολυμορφισμοί του CYP2C19)
- ▶ 5. Συννοσηρότητες όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης
- ▶ 6. Μεγάλη ηλικία
- ▶ 7. Παθήσεις εκτός καρδιαγγειακού συστήματος (νεοπλασίες, συστηματικά νοσήματα)
- ▶ 8. Υγιεινοδιαιτητικοί παράγοντες (φυσική δραστηριότητα, παχυσαρκία, stress)
- ▶ 9. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (συγχορήγηση PPI)

Επίδραση του είδους της ενδοπρόσθεσης (BMS ή DES) στην αποτελεσματικότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής

Πλήθος μελετών έδειξαν ότι τα BMS υπερέχουν των 1^{ης} γενεάς DES όσον αφορά την πιθανότητα επαναστένωσης του σημείου της βλάβης και άρα νέου ΟΣΣ. Παρά ταύτα, ενθαρρυντικά δεδομένα από τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα 2^{ης} γενεάς DES που αντικαθιστούν την προηγούμενη, χαρακτηρίζονται από υψηλότερη ασφάλεια και βιοσυμβατότητα, και συνδέονται με μειωμένη πιθανότητα επαναστένωσης [146, 147]. Η εισαγωγή των 2^{ης} γενεάς DES μείωσε σε σημαντικό βαθμό ειδικά την πιθανότητα για πρώιμη, όψιμη και υπερόψιμη θρόμβωση του stent [148] και επέτρεψε την μελέτη της πιθανότητας να χορηγείται η DAPT βραχυπρόθεσμα για 6,3 ή ακόμα και μόλις για 1 μήνα μετά την τοποθέτηση stent [149]. Σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη DAPT, η θρόμβωση του stent στα 2^{ης} γενεάς DES ευθύνεται για μόλις 15% των ισχαιμικών συμβαμάτων στο σκέλος placebo της μελέτης [150]. Έτσι, η μακρύτερης διάρκειας DAPT πετυχαίνει τη μείωση των MACCE ουσιαστικά μειώνοντας την εκδήλωση ΟΣΣ σε σημεία του αγγειακού συστήματος που δεν

αφορούν την θεραπευθείσα βλάβη και την ενδοπρόσθεση, μειώνοντας τον συνολικό κίνδυνο για MACCE, συμπεριλαμβανομένου των ΑΕΕ και θρομβοεμβολικών επεισοδίων [151]. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι, ευρήματα από μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η πιθανότητα επαναστένωσης της ενδοπρόσθεσης παραμένει σταθερή μετά τον πρώτο χρόνο και αυξάνεται στο 2^ο έως και τον 4^ο–5^ο έτος από τη στιγμή της εφαρμογής [152, 153]. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, φαίνεται ότι ασθενείς με υψηλό προθρομβωτικό κίνδυνο μπορούν να ευνοηθούν από την επέκταση της φαρμακευτικής κάλυψης με στόχο να αποφευχθεί η πιθανότητα εκδήλωσης όψιμων ισχαιμικών επεισοδίων, ειδικά όψιμης επαναστένωσης του stent. Μάλιστα σε αυτή την κατηγορία ασθενών, δικαιολογείται κλινικά η επέκταση της DAPT για διάστημα >12 μηνών έως και 30 μήνες μετά την PCI [152, 153]. Στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκε το είδος της ενδοπρόσθεσης, οπότε και δεν ήταν δυνατόν να γίνει ξεχωριστή ανάλυση και να εξαχθούν σχετικά στοιχεία και συσχετίσεις.

Επίδραση του είδους του χορηγούμενου φαρμάκου στη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη ανήκουν στην κατηγορία των νεότερων P2Y₁₂ αναστολέων [75, 154] και στοιχεία από μεγάλες, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι υπερέχουν της κλοπιδογρέλης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην αποτροπή μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACCE). Αυτή η υπεροχή όμως στην αποτροπή MACCE, συνοδεύεται και από αυξημένο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες [140, 155]. Στην παρούσα μελέτη, η επέκταση της διάρκειας χορήγησης DAPT για 24 μήνες με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης, χωρίς να υπονομευτεί η ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος, τόσο όσο αφορά την πιθανότητα μείζονων αλλά και των ελάχιστων αιμορραγιών.

Η σημασία των ανατομικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών βλαβών

Το αυξημένο αθηρωματικό φορτίο, η χρονιότητα μιας απόφραξης, η εκτεταμένη αθηρωματική βλάβη, η ύπαρξη βλαβών σε εκτατικά στεφανιαία αγγεία, η ύπαρξη αθηρωματικών βλαβών σε πολλαπλά σημεία και η σημεία διακλάδωσης των αγγείων θεωρούνται σημεία σύμπλοκης (complex) νόσου [120, 156]. Η PCI σε τέτοιες βλάβες ή η PCI που αφορά την εμφύτευση ≥ 3 stents ή/και η θεραπεία ≥ 3 αθηρωματικών βλαβών, η τοποθέτηση stent σε διακλάδωση αγγείων ή/και stent μήκους >60 mm και η επαναγγείωση χρονίως αποφραγμένης βλάβης θεωρούνται καταστάσεις με αυξημένη περιεπεμβατική νοσηρότητα αλλά και δυσμενή προγνωστικά σημεία όσο αφορά την εκδήλωση νέων MACCE στο μέλλον [120]. Η χρήση σκορ, όπως το SYNTAX-Score, που ποσοτικοποιούν τις αθηρωματικές βλάβες δίνει μια δυνατότητα εκτίμησης του προθρομβωτικού κινδύνου και επιτρέπει την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών (stratification) και ως εκ τούτου επιλέγει ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να ευνοηθούν από την επέκταση της DAPT [157]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση, η επέκταση της DAPT πέραν των 12 μηνών ευνοεί ιδιαίτερα την πρόγνωση ασθενών που χαρακτηρίζονται από μικρό αιμορραγικό κίνδυνο (όπως αυτός υπολογίζεται από το PRECISE-DAPT Score) και σύμπλοκες αθηρωματικές βλάβες και μεγάλο αθηρωματικό βάρος (και άρα προθρομβωτικό κίνδυνο). Η ευεργετική επίδραση της επέκτασης της DAPT δεν αφορά, από την άλλη, ασθενείς με σύμπλοκες βλάβες και αυξημένη αιμορραγική διάθεση [157]. Εν κατακλείδι, ασθενείς με περίπλοκες ή εκτεταμένες βλάβες ευνοούνται από την επέκταση της διάρκειας της DAPT εφόσον δεν χαρακτηρίζονται από αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Η επίδραση των συννοσηροτήτων στην διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Η παρουσία συννοσηροτήτων όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), ΣΔ, περιφερικής αγγειακής νόσου ή το γήρας επηρεάζουν το συνολικό προφίλ του ασθενούς και τροποποιούν τον προθρομβωτικό ή/και αιμορραγικό κίνδυνο [158]. Παρόλο που η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας σχετίζεται γενικά με αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και θρομβωτικά φαινόμενα [159], τα μέχρι σήμερα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν

έχουν καταδείξει ότι η επέκταση της DAPT μειώνει την εκδήλωση MACCE σε αυτή την κατηγορία ασθενών [160, 161]. Από την άλλη, οι επιδράσεις της επέκτασης της DAPT σε ασθενείς με ΣΔΙΙ είναι πιο ευδιάκριτα. Σύμφωνα με μια μελέτη, φάνηκε ότι η επέκταση της DAPT για >12 μήνες σε σχέση με μικρότερη διάρκεια αγωγής οδήγησε σε μείωση της πιθανότητας επαναστένωσης του stent σε ασθενείς με ΣΔΙΙ (HR για θάνατο: 0.59; HR για θάνατο ή νέο OEM: 0.67) [162]. Δεδομένα από την υπο-ομάδα των ασθενών με ΣΔ της μελέτης DAPT έδειξαν ότι η επέκταση της χορήγησης DAPT πέραν των 12 μηνών σε σχέση με μικρότερη διάρκεια, οδήγησε σε σημαντική μείωση εμφάνισης νέου OEM (1.6% vs 3.6%, $p<0.001$) χωρίς αύξηση της πιθανότητας για εκδήλωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας [163]. Παρά τη μείωση της θνητότητας που επιτυγχάνεται μέσω της επιμήκυνσης της DAPT σε ασθενείς με ΣΔ και τοποθέτηση stent στα πλαίσια σταθερής ΣΝ, ευρήματα από μια πρόσφατη μετανάλυση 25,742 μειώνει το συνολικό κίνδυνο για θνητότητα (OR=0.87, $p=0.05$), δε φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα για όψιμη επαναστένωση του stent (OR=0.59, $p=0.12$) ενώ συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα για μείζονες αιμορραγίες (OR=1.92, $p<0.001$)[164]. Στη δική μας ανάλυση, η ξεχωριστή ανάλυση για ασθενείς με ΣΔ δεν έδειξε να επηρεάζει την καρδιαγγειακή πρόγνωση ενώ η επέκταση της DAPT στους 24 μήνες αποτελούσε ανεξάρτητο, ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα για την συνολική νοσηρότητα και θνητότητα (παρατηρήσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΣΔΙΙ των δύο συγκρινόμενων ομάδων όσο αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος ή οποιασδήποτε άλλης αιμορραγίας.

Αντοχή στη δράση του χορηγούμενο αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα

Ένα σημαντικό πρόβλημα που σχετίζεται με την αποτυχία της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι η αντίσταση στους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες που οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη γενετικών πολυμορφισμών και οδηγεί σε διαφορετική ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα της αγωγής μεταξύ των ασθενών. Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία αφορούν περισσότερο την

ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, ωστόσο διάφορες μελέτες έχουν ελέγξει την ύπαρξη αντίστασης και στους νεότερους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες [68].

Εκ των τριών διαθέσιμων αναστολέων P2Y₁₂, μόνο η κλοπιδογρέλη χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αντοχής στη δράση της, κάτι που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε γενετική προδιάθεση [2, 165]. Πιο συγκεκριμένα ένα ποσοστό 5-44% των ασθενών που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη μπορεί να έχουν αντοχή στη δράση της με αποτέλεσμα την ύπαρξη υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων παρά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής [166]. Εντατική μελέτη στον τομέα των αντιαιμοπεταλιακών έχει συνεισφέρει στη διαλεύκανση των πολυμορφισμών που συμμετέχουν στην αντίσταση στην κλοπιδογρέλη. Από τους πιο σημαντικούς είναι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της παραοξονάσης-1 (PON-1), του γονιδίου ABCB1 που κωδικοποιεί την P γλυκοπρωτεΐνη η οποία σχετίζεται με την εντερική απορρόφηση του φαρμάκου, και του ενζυμικού συστήματος CYP450 [167]. Ο περισσότερο μελετημένος πολυμορφισμός, ωστόσο, είναι ο πολυμορφισμός CYP2C19. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος CYP2C19 κωδικοποιεί την παραγωγή ενός ενζύμου με απώλεια λειτουργίας (CYP2C19(*2-*8)), με πιο συχνό το CYP2C19*2 (60%) ή ένα ένζυμο με αυξημένη λειτουργία (CYP2C19(*17)) [168].

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι οι φορείς του γονοτύπου CYP2C19*2 εμφανίζουν μικρή απαντητικότητα σε χαμηλές (300mg) αλλά και υψηλές (900mg) δόσεις κλοπιδογρέλης [169]. Ένα ακόμη ενδιαφέρον σημείο είναι η αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης με τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων όπως έχει διαπιστωθεί από μελέτες παρατήρησης. Παρόλα αυτά, ευρήματα από την τυχαioποιημένη μελέτη COGENT δεν παρουσιάζουν διαφορά στην εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν ομεπραζόλη και σε εκείνους που δεν έλαβαν [95]. Συνεπώς, η σχέση ανάμεσα στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων είναι περίπλοκη.

Βάσει των προηγούμενων δεδομένων διάφορες στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη όπως για παράδειγμα η αύξηση της δόσης του φαρμάκου, η οποία έχει παρουσιάσει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, και η πλέον επιθυμητή, αλλαγή σε περισσότερα αποτελεσματικά φάρμακα όπως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη [170]. Η διενέργεια γενετικής ανάλυσης θα μπορούσε να καθοδηγήσει τη θεραπεία σε

εξατομικευμένο επίπεδο με την ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων σε προσιτό κόστος [171]. Ωστόσο, το συγκεκριμένο ζήτημα δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και οι πρόσφατες οδηγίες δεν συνιστούν τη διενέργεια γενετικού ελέγχου λόγω της μεταβλητότητας των γενετικών και μη-γενετικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης [95]. Συγκεκριμένα, τα γενετικά τεστ που χρησιμοποιούνται δεν έχουν κοινά διαγνωστικά όρια, οι μέθοδοι αξιολόγησης της αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα αλλά και ποικιλία καθιστώντας δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων [172]. Φυσικά, μια ιδανική προσέγγιση θα συμπεριλάμβανε τη συνεκτίμηση κλινικών και γενετικών χαρακτηριστικών καθώς επίσης και παραμέτρων αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας [173].

Παρά το γεγονός ότι οι δύο νεότεροι P2Y₁₂ αναστολείς πρασουγρέλη και τικαγρελόρη δεν χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη αντοχής στη δράση τους, η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να αποτελεί τη βασική θεραπευτική επιλογή στη DAPT [174].

Διάφορες κλίμακες έχουν προταθεί για τον υπολογισμό του ισχαιμικού ή αιμορραγικού κινδύνου. Ιδιαίτερο χρήσιμο φαίνεται να είναι το DAPT score το οποίο λαμβάνει υπόψιν του πολλές παραμέτρους για να προβλέψει αν υπάρχει όφελος από την επέκταση ή όχι της διάρκειας της διπλής αντiaiμοπεταλιακής αγωγής (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Παράγοντες για τον υπολογισμό του DAPT Score

Μεταβλητή	Βαθμοί
Ηλικία ≥ 75 y	-2
Ηλικία 65 έως <75	-1
Ηλικία <65 y	0
Τρέχων καπνιστής	1
Σακχαρώδης διαβήτης	1
Έμφραγμα κατά την παρουσίαση	1
Ιστορικό παλαιάς αγγειοπλαστικής ή εμφράγματος	1
Διάμετρος stent <3 mm	1
Paclitaxel-eluting stent	1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα εξώθησης <30%	2
Αγγειοπλαστική σε μόσχευμα σαφηνούς φλέβας	2

Η επίδραση των υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων και του τρόπου ζωής στην αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη και τικαγρελόρη

Αναπόσπαστο μέρος στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ είναι οι συστάσεις για αλλαγή των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών και συγκεκριμένα η διακοπή του καπνίσματος, η αύξηση της συχνότητας άσκησης και πιο συγκεκριμένα η προτίμηση για τακτική αερόβια αύξηση, η απώλεια σωματικού βάρους και η διατροφή με βάση τα πρότυπα της μεσογειακής διαίτας που έχει αποδειχτεί πλειστάκις ότι ωφελεί σημαντικά στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και νοσηροτήτων [7].

Από την άλλη οι συνήθειες διατροφής που συνδέονται με τη δυτικού τρόπου διαίτα φαίνεται να σχετίζονται ισχυρά με πτωχότερη ανταπόκριση ασθενών στις δράσεις της DAPT. Αυτή η συγκεκριμένη παρατήρηση αφορά κυρίως ευρήματα από τη χορήγηση κλοπιδογρέλης ενώ αποτελεί αντικείμενο μελέτης και όσο αφορά την πρασουγρέλη και τικαγρελόρη αλλά και τις γενόσημες μορφές της κλοπιδογρέλης [7].

Επίδραση του καπνίσματος

Το κάπνισμα είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα σχετίζεται άμεσα με την δημιουργία και ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής αλλά και την διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, αύξηση του αγγειακού τόνου και την επαγωγή της συσσώρευσης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων για σχηματισμό θρόμβου [175, 176]. Διαφορές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της καπνιστικής συνήθειας στην αποτελεσματικότητα της DAPT.

Καταρχήν το κάπνισμα φάνηκε να μειώνει την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης όταν αυτή χορηγείται σε άτομα με χρόνια ΣΝ, κάτι που υποδηλώνει την ανάγκη για επιθετικότερη αγωγή σε αυτή την ομάδα ασθενών [66].

Όσο αφορά την κλοπιδογρέλη, τα δεδομένα διαφέρουν όσο αφορά τα αποτελέσματα. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι παραδόξως οι καπνιστές αντιδρούν αποτελεσματικότερα στην δράση της κλοπιδογρέλης και παρουσιάζουν χαμηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Για αυτό το φαινόμενο, γνωστό και ως «παράδοξο του καπνιστή» πιθανολογούνται πολλοί παράγοντες ανάμεσα στους οποίους αυξημένη συγκέντρωση του μεταβολίτη λόγω διαφορών στο μεταβολισμό του προφαρμάκου, αύξηση αιματοκρίτη και άλλα [177].

Όπως και να έχει, η ομάδα των καπνιστών αποτελεί πληθυσμό με διαφορετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με άλλους πληθυσμούς ασθενών με ΣΝ. Στη μελέτη CURRENT-OASIS 7, η χορήγηση υψηλής δόσης κλοπιδογρέλης που αποκλιμακωνόταν σταδιακά (600 mg την πρώτη μέρα, 150 mg τις ημέρες 2-7, 75 mg έπειτα καθημερινά) συγκριτικά με τη συνήθη δόση κλοπιδογρέλης (300 mg πρώτη ημέρα, 75 mg έπειτα καθημερινά) μείωσε την συχνότητα εμφάνισης του καταληκτικού σημείου κατά

34% στους καπνιστές (HR 0.66, 95% CI, 0.50-0.87, P=0.003) και κατά 59% την πιθανότητα για θρόμβωση του stent (HR 0.41, 95% CI, 0.24-0.71) σε σχέση με τους μη καπνιστές ασθενείς που έλαβαν αγγειοπλαστική. Η υψηλή δόση κλοπιδογρέλης οδήγησε σε μείωση στα συμβάμματα χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου [178]. Η μελέτη GRAVITAS έδειξε ότι πιθανώς οι μη-καπνιστές να χρειάζονται διπλάσια δόση κλοπιδογρέλης σε σχέση με τους μη καπνιστές για να επιτύχουν παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας της αγωγής μετά από αγγειοπλαστική [179].

Η τάση οι καπνιστές να εμφανίζουν ευνοϊκότερη πρόγνωση με αγωγή με κλοπιδογρέλη μετά από αγγειοπλαστική επιβεβαιώνεται και από μελέτες που εξέτασαν όχι μόνο την πρόγνωση αλλά και την αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα με εργαστηριακές μεθόδους όπως το VerifyNow ή τη μέθοδο VASP-P. Ειδικά σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και ιστορικό καπνίσματος, η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων φάνηκε να είναι σημαντικά μικρότερη και να εξαρτάται από τη δοσολογία της αγωγής με κλοπιδογρέλη σε σχέση με τους ασθενείς που δεν κάπνιζαν [180]. Δεδομένα από τη μελέτη COPTER σε ασθενείς με STEMI έδειξαν ότι το κάπνισμα επιδρά με αμελητέο τρόπο στην αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων άσχετα με την αγωγή με κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη [181]. Όλα αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι πρακτικά οι ασθενείς που καπνίζουν ευνοούνται σε μεγάλο βαθμό από τη χορήγηση της κλοπιδογρέλης.

Όσο αφορά τα δεδομένα από τη χορήγηση της πρασουγρέλης και τικαγρελόρης, αυτά είναι περιορισμένα. Συνοπτικά αναφέρουμε ότι σε μια μετανάλυση φάνηκε ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης δρα ευνοϊκότερα ως προς την πρόληψη ισχαιμικών συμβαμάτων σε καπνιστές ασθενείς σε σχέση με μη καπνιστές, σε σύγκριση με την τικαγρελόρη ή την πρασουγρέλη. Ωστόσο, τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επαληθευτούν με μεγαλύτερες μελέτες.

Φυσική δραστηριότητα

Η σημασία της τακτικής, αερόβιας άσκησης σε εβδομαδιαία βάση είναι μείζονος σημασίας στην δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ. Στην περίπτωση της αποτελεσματικότητας της DAPT, έχει φανεί από σχετικές μελέτες ότι η τακτική σωματική άσκηση οδηγεί σε μικρότερη ενεργότητα των αιμοπεταλίων, η οποία

διευρύνεται όταν υπάρχει συγχορήγηση DAPT με ασπιρίνη και τικαγρελόρη [182]

Από την άλλη η αιφνίδιας έναρξης και μεγάλης έντασης φυσική άσκηση έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές επιπλοκές και μειωμένη αποτελεσματικότητα της DAPT. Για παράδειγμα η έντονη σωματική άσκηση σε 15 υγιείς αθλητές οδήγησε σε αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αυξημένη παραγωγή προθρομβωτικών παραγόντων όπως P-σελεκτίνης και συνάρθρωση φλεγμονωδών κυττάρων οι οποίες όμως αμβλύθηκαν με τη χορήγηση κλοπιδογρέλης [183].

Συνοπτικά, θα πρέπει οι ασθενείς που λαμβάνουν DAPT να διεξάγουν σωματική άσκηση η οποία δεν υπερβαίνει το 60% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας όπως ακριβώς προβλέπεται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Διατροφή και Σωματικό βάρος

Η δυσμενής επίδραση της δυτικού τύπου διαίτας και τρόπου ζωής είναι γνωστή, όπως γνωστή είναι και η επιδημία παχυσαρκίας που έχει προκύψει στις δυτικές κοινωνίες και σχετίζεται άμεσα με την αύξηση του επιπολασμού της ΣΝ [184].

Τα πλείστα ευρήματα στη βιβλιογραφία αφορούν την σχέση ανάμεσα στο αυξημένο σωματικό βάρος, την παχυσαρκία και την αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη. Τα περισσότερα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα της δράσης της κλοπιδογρέλης και αιτία για αυτό θεωρείται το γεγονός ότι η συστηματική φλεγμονή καταστέλλει τη δραστηριότητα του συστήματος CYP450 και επάγει την αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων [185]. Πρόσφατη μελέτη ανάδειξε ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στη λεπτίνη και τη μειωμένη απαντητικότητα στην δράση της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης στην επιφάνειά τους οι οποίοι μεσολαβούν για τη συνάρθρωση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση της διφωσφορικής αδενοσίνης [186]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με παχυσαρκία φαίνεται να απαιτούν μεγαλύτερες

δόσεις κλοπιδογρέλης για να επιτύχουν αποτελεσματική δράση του φαρμάκου [187].

Διάφορα διαγνωστικά σκορ έχουν προταθεί για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με παχυσαρκία ή αυξημένο σωματικό βάρος. Σε ένα από αυτά, το STIB Score (Stent Thrombosis In Belgium) έχει προτείνει την αξιολόγηση της αιμοσφαιρίνης, του δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία διαβήτη ως παραμέτρους που σχετίζονται με την αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα όπως αυτή εκτιμάται με τη μέθοδο VerifyNow [188]. Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που λαμβάνουν αγγειοπλαστική εμφανίζουν μειωμένη απαντητικότητα στη χορήγηση κλοπιδογρέλης [189]. Ακόμη, η ύπαρξη αυξημένου δείκτη μάζας σώματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική σχετίζεται με υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων ανάμεσα στους ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη συγκριτικά με την αγωγή με τικαγρελόρη ή ασπιρίνη [190]. Εν τούτοις μια άλλη μελέτη δεν κατέδειξε διαφορές στην αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα ανάμεσα σε παχύσαρκους και μη-παχύσαρκους υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη στις 30 ημέρες [191].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης και ενός αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης ή τικαγρελόρης). Το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα αποσκοπεί στην ελάττωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και στην αναστολή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης θρομβωτικών φαινομένων και κατ' επέκταση στην οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων και την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) [2, 165]. Αποτελεί δε ακρογωνιαίο λίθο δευτερογενούς πρόληψης της αγωγής που λαμβάνουν ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων είτε στα πλαίσια ΟΣΣ ή σταθερής ΣΝ [2, 165].

Στην παρούσα φάση, η προτεινόμενη διάρκεια DAPT για ασθενείς με σταθερή ΣΝ είναι 6 μήνες ενώ για ασθενείς με ιστορικό ΟΣΣ επεκτείνεται σε διάστημα ≥ 12 μήνες [95]. Παρόλο που τα μέχρι στιγμής δεδομένα, από μεγάλες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, συνηγορούν στο ότι η επέκταση της DAPT πέραν των 12 μηνών οδηγεί σε αυξημένη αποτελεσματικότητα στο να προλαμβάνει ισχαιμικά συμβάματα, αυτό οδηγεί σε εκδήλωση περισσότερων μείζονων αιμορραγιών που επιδρούν δυσμενώς στη θνησιμότητα [115]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει ένα αναλυτικό μοντέλο λήψης αποφάσεων όπου καταδεικνύει ότι ακόμα και μια μικρή απόλυτη μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων μπορεί να υπερκεράσει σε όρους αποτελεσματικότητας την αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας. Πιο συγκεκριμένα, δεδομένα από τους Jiang και συν., έδειξαν ότι η χορήγηση DAPT για διάστημα έως 30 μήνες μετά από αγγειοπλαστική όχι μόνο προκαλεί μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας αλλά αντίθετα εξοικονομεί οικονομικούς πόρους, σε σχέση με την λήψη DAPT για 12 μήνες. Αυτή η εξοικονόμηση είναι εντονότερη ειδικά στην ομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης λόγω εκδήλωσης ΟΣΣ [192].

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της βραχυπρόθεσμης χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 12 μήνες έναντι επέκτασης της διάρκειας χορήγησης στους 24 μήνες ή περισσότερο, όσον αφορά την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και καρδιαγγειακής θνητότητας, αλλά και της ολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων στον ελληνικό πληθυσμό.

Παράλληλα, θα μελετηθεί η σχέση των κλασικών και άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου με την DAPT και του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική. Επίσης, θα διερευνηθεί η συχνότητα εμφάνισης μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας μετά την αγγειοπλαστική.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 469 άτομα που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» και είχαν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και αγγειοπλαστική, είτε στα πλαίσια αντιμετώπισης ΟΣΣ (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάρσπαση του ST διαστήματος ή ασταθή στηθάγχη)

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

Δεν τέθηκαν κριτήρια όσο αφορά τον ελάχιστο ή μέγιστο αριθμό των αγγείων που παρουσίαζαν στένωση $\geq 50\%$, στον αριθμό των αγγείων που δέχτηκαν θεραπεία με αγγειοπλαστική ή την επιμήκη έκταση της αθηρωματικής βλάβης.

Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν λάβει DAPT με ασπιρίνη (160-325mg δόση φόρτισης και 80-160mg ημερησίως δόση συντήρησης) και κλοπιδογρέλη (300 ή 600mg δόση φόρτισης και 75mg ημερησίως ως δόση συντήρησης).

Κριτήρια αποκλεισμού του δείγματος

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν:

Γνωστή αλλεργία στην ασπιρίνη,
Εκδήλωση νεοπλασιών,
Ιστορικό μεταμόσχευσης οργάνων,
Λήψη ανοσοτροποποιητικής ή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας,
Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα,
Νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια $GFR < 60 \text{ ml/min}$.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μη τυχαιοποιημένη, μη παρεμβατική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 469 άτομα που στον χρόνο ένταξης στο πρωτόκολλο είχαν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και αγγειοπλαστική, είτε στα πλαίσια αντιμετώπισης ΟΣΣ (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος ή ασταθή στηθάγχη) είτε μετά από υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις (θετική δοκιμασία κοπώσεως ή σταθερή στηθάγχη). Συμπεριλήφθηκαν άτομα ηλικίας 40-75 ετών, τα οποία έλαβαν αγγειοπλαστική για τουλάχιστον μια αθηρωματική βλάβη και στένωση $\geq 50\%$ σε στεφανιαίο αγγείο με διάμετρο $\geq 2,25 \text{ mm}$.

Οι ασθενείς κατά την ένταξη στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν για το περιεχόμενο και τον σκοπό της μη παρεμβατικής μελέτης, υπέγραψαν δήλωση συγκατάθεσης. Ακολούθως, υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση και λεπτομερή καταγραφή του ατομικού ιατρικού αναμνηστικού. Πιο συγκεκριμένα, ελήφθησαν και καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία, το φύλο, ύψος, βάρος και κλινικά στοιχεία όπως η φαρμακευτική αγωγή, το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ), καπνίσματος, κληρονομικού ιστορικού ΣΝ, κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας, προηγούμενης νοσηλείας για ΟΣΣ ή PCI, ιστορικό υποβολής σε διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη (CABG) καθώς και άλλες νοσηλείες.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για μέσο χρονικό διάστημα 37 (25-46) μηνών για την εκδήλωση καταληκτικών σημείων. Ο επανέλεγχος έγινε με τηλεφωνική συνέντευξη και έγινε εκ νέου καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής, της επιβίωσης, της αιτίας και του χρονικού σημείου του ενδεχόμενου θανάτου, οι επανανοσηλείες για κάθε αιτία, συμπεριλαμβανόμενων των μείζονων αιμορραγιών και η χρονική στιγμή που

συνέβησαν, η διακοπή ή όχι της DAPT τη χρονική στιγμή του επανελέγχου, το χρονικό σημείο που έγινε διακοπή της DAPT, καθώς επίσης και οι πιθανές ελάχιστες αιμορραγίες (ήτοι αιμορραγίες που δεν απαιτήσαν νοσηλεία ή μετάγγιση). Με βάση της διάρκειας λήψης της DAPT, οι ασθενείς κατατάχθηκαν στην Ομάδα Α με λήψη DAPT για διάστημα 12 μηνών ή στην Ομάδα Β με λήψη DAPT για 24 μήνες.

Από τη μελέτη διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης έγινε καταγραφή των αθηρωματικών βλαβών προς προσδιορισμό του αθηρωματικού φορτίου. Σημαντική στένωση θεωρήθηκε η στένωση $\geq 50\%$ σε στεφανιαίο αγγείο με διάμετρο $\geq 2,25\text{mm}$.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική μελέτη 2D και triplex καρδιάς για καθορισμό και καταγραφή υπερηχογραφικών δεικτών καρδιακής λειτουργίας, όπως το κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (LVEF). Έγινε λήψη ΗΚΓ 12 απαγωγών, λήψη δείγματος ολικού αίματος για μέτρηση βιοχημικών δεικτών όπως η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), κρεατινίνη και αριθμός λευκών κυττάρων.

Επίσης υπολογίστηκε το PRECISE-DAPT Score, ως προγνωστική κλίμακα για την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονων αιμορραγιών. Το PRECISE-DAPT Score αποτελεί κλίμακα υπολογισμού που λαμβάνοντας υπόψιν την νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης), τα επίπεδα φλεγμονής (αριθμός λευκών κυττάρων), τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, την ηλικία και το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας μπορεί με υψηλή προγνωστική ικανότητα να προβλέψει την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν DAPT μετά από αγγειοπλαστική, διακρίνοντας τους ασθενείς που μπορούν να επωφεληθούν από την επέκταση της DAPT προβλέποντας μικρό κίνδυνο εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας [193].

Καταληκτικά Σημεία

Ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν (α) ο συνδυασμός επανεκδήλωσης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ή ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτιο, και (β) ο συνδυασμός νοσηλείας για όλες τις αιτίες και ο θάνατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας.

Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν (α) η εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας που απαιτήσε είτε νοσηλεία είτε νοσηλεία και μετάγγιση και (β) η

εκδήλωση ελάχιστης αιμορραγίας, ήτοι αιμορραγίας που δεν απαιτήσε νοσηλεία ή/και μετάγγιση.

Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση αφορούσε τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της DAPT στην πρόγνωση των ασθενών της Ομάδας A (DAPT ≤ 12 μήνες) έναντι της Ομάδας B (DAPT για 24 μήνες), με δεδομένο το γεγονός ότι το χρονικό σημείο των 12 μηνών προτείνεται από τις ισχύουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες ως προτεινόμενο χρονικό σημείο διακοπής ή επανεκτίμησης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται με μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ειδάλλως σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής παρουσιάζονται ως η διάμεσος και 1^ο έως 3^ο τεταρτημόριο. Για την ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των τιμών των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test, με στατιστικά σημαντικό το επίπεδο $p < 0.05$.

Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως εκατοστιαία συχνότητα. Για την ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των συχνοτήτων των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 κατά Mantel-Haenszel, με στατιστικά σημαντικό το επίπεδο $p < 0.05$.

Για τον έλεγχο της ύπαρξης ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων, χρησιμοποιήθηκε ένα δυαδικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για τις μεταβλητές εκείνες που εμφάνιζαν διαφορές σε επίπεδο $p < 0.10$ στην αρχική ανάλυση, με προσαρμογή και για την ηλικία και το φύλο. Οι αντίστοιχοι λόγοι πιθανοτήτων [Odds Ratio (OR)] εκφράζονται ως $\exp^b$ με τα αντίστοιχα 95% όρια αξιοπιστίας [confidence interval (CI)].

Αντίστοιχα, για τον έλεγχο για ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για την εκδήλωση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων, χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox για τις μεταβλητές εκείνες που εμφάνιζαν σημαντικές διαφορές σε επίπεδο $p < 0.10$. Οι αντίστοιχοι λόγοι κινδύνου [hazard ratio (HR)] παρουσιάζονται ως εκφράζονται ως $\exp^b$ με τα αντίστοιχα 95% όρια αξιοπιστίας [confidence interval (CI)].

Καμπύλες Kaplan Meier για τις περιόδους ελεύθερες συμβαμάτων παρουσιάζονται για κάθε ομάδα της μελέτης.

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS v.21.

ΗΘΙΚΗ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» και από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Είναι σύμφωνο με την εθνική νομοθεσία και με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας της διακήρυξης του Ελσίνκι.

Η διεξαγωγή της μελέτης δεν προκάλεσε πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση στο Εθνικό Σύστημα Υγείας - Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» καθώς επίσης και στην Α' Καρδιολογική Κλινική - Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών αλλά ούτε και στους συμμετέχοντες ασθενείς. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε για την ολοκλήρωσή της.

Τα κριτήρια εφαρμογής και η διαδικασία εκτέλεσης όλων των ιατρικών πράξεων που περιγράφονται δεν επηρεάστηκαν σε κανένα στάδιο από τη διεξαγωγή της μελέτης. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από τη μελέτη καταγράφηκαν με τεχνικά μέσα και αναλύθηκαν σε δεύτερο χρόνο χωρίς να επηρεάσουν την έκβαση των ιατρικών πράξεων που βρίσκονταν σε εξέλιξη.

Όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι 469 ασθενείς [423 (90,2%) άνδρες], μέσης ηλικίας $63,46 \pm 10,33$ ετών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και αγγειοπλαστική, είτε στα πλαίσια ΟΣΣ [104 (22,6%)] ή λόγω σταθερής στηθάγχης είτε μετά από θετική λειτουργική δοκιμασία κοπώσεως, εντάχθηκαν στην προοπτική, μη παρεμβατική παρούσα μελέτη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο διάστημα 37 (25-46) μηνών. Ο επανέλεγχος έγινε τηλεφωνικά, για καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής και ειδικότερα της διάρκειας λήψης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT) με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, το χρονικό σημείο διακοπής της αλλά και των καταληκτικών σημείων.

Το 34,1% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό παλαιότερου ΟΣΣ που αντιμετωπίστηκε επεμβατικά ενώ το 41,2% είχε υποβληθεί παλαιότερα σε PCI εκτός ΟΣΣ. Επιπρόσθετα, το 13,2% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Συν τοις άλλοις, το 14,1% των ασθενών είχε αυξημένο αθηρωματικό φορτίο, όπως αυτό ορίστηκε ως παρουσία αθηρωματικών βλαβών σε ≥ 3 στεφανιαία αγγεία με $\geq 50\%$ στενώσεις. Το 27,4% είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται αναλυτικότερα στον **Πίνακα 1**.

Σύμφωνα με τις τηλεφωνικές απαντήσεις των συμμετεχόντων, διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών ελάμβαναν DAPT για διάστημα σημαντικά μεγαλύτερο από τους 12 μήνες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έλαβαν DAPT για μέσο χρονικό διάστημα DAPT 20 (12-32) μηνών. Με βάση το χρονικό σημείο διακοπής της DAPT, 164 (35,0%) κατατάχθηκαν στην Ομάδα Α με διάρκεια DAPT 12 (9-12) μηνών ενώ 305 (65,0%) στην Ομάδα Β με DAPT για 24 (19-37) μήνες.

Σύγκριση μεταξύ της χορήγησης DAPT για ≤ 12 μήνες έναντι DAPT για 24 μήνες

Σύμφωνα με την ανάλυσή μας, η Ομάδα Α (διάρκεια DAPT ≤ 12 μηνών) δεν διέφερε με την Ομάδα Β (διάρκεια DAPT για 24 μήνες) όσο αφορά την ηλικία ($64,36 \pm 10,62$ έτη έν. $62,98 \pm 10,15$ έτη $p=0,17$), τα επίπεδα της

λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) ($99,24 \pm 33,10$ mg/dl έν. $100,97 \pm 36,74$ mg/dl, $p=0,66$), το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ($49,54 \pm 8,22$ % έν. $50,90 \pm 8,57\%$, $p=0,16$) και όσο αφορά τη νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης $0,99 \pm 0,33$ mg/dl έν. $1,00 \pm 0,48$ mg/dl, $p=0,94$). Από την άλλη, η Ομάδα Β είχε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λευκών κυττάρων ($7,88 \pm 2,16 \cdot 10^3$ κυττ/ml έν. $7,37 \pm 1,93 \cdot 10^3$ κυττ/ml, $p=0,02$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσο αφορά το φύλο, το κληρονομικό ιστορικό ΣΝ, το ιστορικό ΣΔΙΙ, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, το ιστορικό πρόσφατου ΟΣΣ, ιστορικού προηγούμενης PCI, παλαιότερου ΟΣΣ, CABG ή όσο αφορά το αθηρωματικό φορτίο μεταξύ των δύο ομάδων ($p=NS$ για όλα). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν DAPT για >12 μήνες, η ομάδα με DAPT ≤ 12 μήνες είχε σε σημαντικό μικρότερο ποσοστό θετικού ιστορικού καπνίσματος ($83,9\%$ για DAPT 24 μήνες έν. $74,2\%$ για DAPT ≤ 12 μήνες, $p=0,02$). Τα δημογραφικά και κλινικά των ασθενών με βάση τη διάκριση σε ομάδες ανάλογα με το χρόνο διακοπής της DAPT παρατίθενται στον **Πίνακα 2**.

Από το δείγμα 13 ασθενείς από την ομάδα με DAPT 24 μηνών έναντι 10 από την ομάδα με DAPT ≤ 12 μηνών εμφάνισαν το πρωτογενές συνδυαστικό καταληκτικό σημείο για νέο ΟΣΣ ή θάνατο που οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια [αναλογικός λόγος κινδύνου (HR): $0,57$ (95% CI: $0,26-1,32$), $p=0,25$; $2,9\%$, έν. $6,1\%$, $p=0,20$). Τα 173 άτομα εμφάνισαν το συνδυαστικό καταληκτικό σημείο για νοσηλεία ή θάνατο για όλες τις αιτίες ($37,2\%$ όλων των ασθενών). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα με DAPT ≤ 12 μηνών εμφάνισε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ($44,2\%$ έν. $30,1\%$, $p=0,01$) το καταληκτικό σημείο που συνίστατο σε νοσηλεία ή θάνατο από όλες τις αιτίες

Όταν εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για να ελεγχθεί η προγνωστική ικανότητα διάφορων μεταβλητών, η διάρκεια DAPT για 24 μήνες έναντι DAPT ≤ 12 μηνών αναδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εκδήλωση του συνδυαστικού καταληκτικού σημείου θανάτου ή νοσηλείας από όλες τις αιτίες (**Πίνακας 3**).

Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, το θετικό κληρονομικό ιστορικό [OR: $1,98$ ($1,21-3,23$), $p=0,04$], το ιστορικό παλαιότερης PCI [OR: $1,98$ ($1,21-3,23$), $p=0,01$] και το ιστορικό υποβολής σε CABG [OR: $3,48$ ($1,54-7,83$), $p=0,03$] παρουσίασαν αρνητική προγνωστική επίδραση για την εκδήλωση θανάτου ή νοσηλείας για όλες τις αιτίες, μετά από προσαρμογή για τους

κλασικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου για ΟΣΣ, όπως ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό παλαιότερο ΟΣΣ, αυξημένο αθηρωματικό φορτίο και αριθμός κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων. Από την άλλη η λήψη DAPT για 24 μήνες είχε θετική προγνωστική ικανότητα, έναντι της DAPT ≤ 12 μηνών [OR:0,43, (0,27-0,71), $p=0,001$], μετά από προσαρμογή για τους παραπάνω παράγοντες.

Όταν εφαρμόστηκε η ανάλυση κατά Cox, αναδείχθηκε ότι η χορήγηση DAPT για 24 μήνες παρέμενε ανεξάρτητος, ευνοϊκός προγνωστικός δείκτης για μελλοντική νοσηλεία ή θάνατο από όλες τις αιτίες. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς που ελάμβαναν DAPT για 24 μήνες είχαν 33% μικρότερη πιθανότητα να εκδηλώσουν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν DAPT ≤ 12 μήνες [HR: 0,67 (95% CI: 0,48-0,94) για DAPT 24 μηνών, $p=0,02$] μετά από προσαρμογή για την ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό παλαιότερο ΟΣΣ και αυξημένο αθηρωματικό φορτίο. Από την άλλη, το θετικό κληρονομικό ιστορικό, το ιστορικό παλαιότερης PCI και υποβολής σε CABG παρέμειναν ισχυροί, ανεξάρτητοι, δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες για νοσηλεία ή θάνατο από όλες τις αιτίες μετά την προσαρμογή για τους προαναφερόμενους παράγοντες **[Πίνακας 4, Σχήμα 1]**.

Η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan Meier έδειξε ότι η επιβίωση της ομάδας με DAPT 24 μήνες ήταν σημαντικά αυξημένη [48 (44-53) μήνες έν. 44 (40-49) μήνες, LogRank test $p=0,01$] σε σχέση με την επιβίωση της ομάδας DAPT ≤ 12 μηνών **(Σχήμα 2)**.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποια αιμορραγία, μείζονα ή ελάχιστη (14,1% για DAPT 24 μηνών έν. 16% για DAPT ≤ 12 μηνών, $p=0,57$), ούτε όσον αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης οποιασδήποτε αιμορραγίας [HR: 1,08 για την ομάδα με DAPT για 24 μήνες, (95% CI: 0,65-1,77), $p=0,76$]. Δεν υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες που εκδήλωσαν μείζονες αιμορραγίες, που απαιτούσαν νοσηλεία ή/και μετάγγιση (2,0 % των ασθενών με για DAPT 24 μηνών έν. 4,3% για DAPT ≤ 12 μηνών, $p=0,13$) αλλά ούτε κι όσον αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας [HR:0,48 (95% CI; 0.16-1.44) για την ομάδα

με DAPT 24 μήνες, $p=0,19$)). Εξάλλου, η συχνότητα λήψης κάποιου PPI δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας κατά τη λήψη $DAPT \leq 12$ μηνών υπήρξε βασική αιτία πρόωρης διακοπής της DAPT για 67% των ασθενών αυτών. Πιο συγκεκριμένα, στη δική μας μελέτη οι ασθενείς της Ομάδας A είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό PRECISE Score ≥ 25 σε σχέση με την Ομάδα B (64,2% έν. 34,6%, $p=0,04$).

Δεν υπήρχε επίσης σημαντική διαφορά όσο αφορά το ποσοστό των ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες που εκδήλωσαν μείζονες αιμορραγίες, που απαιτούσαν νοσηλεία ή/και μετάγγιση [HR: 0,44 (0,14-1,43), $p=0,18$; 1,8% για $DAPT > 24$ μηνών έν. 3,3% για $DAPT \leq 12$ μηνών, $p=0,28$). Η εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας κατά τη λήψη $DAPT \leq 12$ μηνών υπήρξε βασική αιτία διακοπής της DAPT για 90% των ασθενών αυτών. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με $DAPT \leq 12$ μηνών είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό PRECISE Score ≥ 25 σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν επί μακρόν DAPT (60% έν. 40% των ασθενών που εκδήλωσαν μείζονα αιμορραγία, αντίστοιχα, $p=0,05$).

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΑ

Πίνακας 1 Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης	
Ηλικία (έτη)	63,46±10,33
Φύλο (Άρρενες/%)	423/469 (90,2%)
Αρτηριακή Υπέρταση (NAI/%)	361/469 (77,1%)
Σακχαρώδης Διαβήτης II (NAI/%)	128/468 (27,4%)
Δυσλιπιδαιμία (NAI/%)	365/468 (78,0%)
Ιστορικό Καπνίσματος (NAI/%)	376/467 (80,5%)
Κληρονομικό Ιστορικό (NAI/%)	116/468 (24,8%)
Κολπική Μαρμαρυγή (NAI/%)	36/468 (7,7%)
Καρδιακή Ανεπάρκεια (NAI/%)	68/439 (15,5%)
Πρόσφατο ΟΣΣ	104/461 (22,6%)
Ιστορικό παλαιότερης PCI (NAI/%)	193/465 (41,5%)
Ιστορικό παλαιότερου ΟΣΣ (NAI/%)	159/466 (34,1%)
Ιστορικό CABG (NAI/%)	62/468 (13,2%)
Αθηρωματικό φορτίο με ≥3 στεφανιαία αγγεία με στένωση ≥50% (NAI/%)	66/407 (16,2%)
Διάρκεια λήψης DAPT (NAI/%)	
12 (9-12) μήνες	165/469 (35,0%)
24 (17-37) μήνες	305/469 (65,0%)
BMI (kg/m ²)	28,10±3,75
LVEF (%)	50,42±8,41
Αριθμός λευκών κυττάρων (10 ³ κύτταρα/ml)	7,70±2,09
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,99±0,43
LDL (mg/dl)	100,32±35,37
Λήψη PPI	266/468 (54,5%)
ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ; BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος ; PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ; LVEF: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας ; LDL: Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας ; DAPT: διπλή ανταιοπηταλιακή αγωγή; CABG: χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης; PPI: αναστολέας αντλίας πρωτονίων	

Πίνακας 2 Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης με βάση τη διάρκεια λήψης διπλής αντισταμοπεταλικής αγωγής

	Λήψη Διπλής Αντισταμοπεταλικής αγωγής		p
	≤12 μήνες	24 μήνες	
Ηλικία (έτη)	64,36 ± 10,62	62,98 ± 10,15	0,17
Φύλο (Άρρενες/%)	145/164 (88,4%)	278/305 (91,1%)	0,34
Αρτηριακή Υπέρταση (ΝΑΙ/%)	130/164 (79,3%)	231/304 (76,0%)	0,42
Σακχαρώδης Διαβήτης II (ΝΑΙ/%)	42/164 (25,6%)	86/304 (28,3%)	0,54
Δυσλιπιδαιμία (ΝΑΙ/%)	126/164 (76,8%)	239/304 (78,6%)	0,66
Ιστορικό Καπνίσματος (ΝΑΙ/%)	121/163 (74,2%)	255/304 (83,9%)	0,02
Κληρονομικό Ιστορικό (ΝΑΙ/%)	37/164 (22,6%)	79/304 (26,0%)	0,42
Κολπική Μαρμαρυγή (ΝΑΙ/%)	14/163 (8,6%)	22/304 (7,2%)	0,60
Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΝΑΙ/%)	28/156 (17,9%)	40/283 (14,1%)	0,44
Υποβολή σε PCI λόγω ΟΣΣ (ΝΑΙ/%)	36/162 (22,2%)	68/299 (22,7%)	0,89
Ιστορικό παλαιότερης PCI (ΝΑΙ/%)	70/163 (42,9%)	123/304 (40,7%)	0,65
Ιστορικό παλαιότερου ΟΣΣ (ΝΑΙ/%)	57/161 (35,4%)	102/304 (33,4%)	0,67
Ιστορικό CABG (ΝΑΙ/%)	18/163 (11%)	44/304 (14,4%)	0,30
Αριθμός στεφανιαίων αγγείων με στένωση ≥50%	25/143 (17,5%)	47/312 (15,1%)	0,51
BMI (kg/m ²)	27,71 ± 3,40	28,24 ± 3,88	0,14
LVEF (%)	49,54 ± 8,22	50,90 ± 8,57	0,16
Αριθμός λευκών κυττάρων (10 ³ κύτταρα/ml)	7,37 ± 1,93	7,88 ± 2,16	0,02
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,99 ± 0,33	1,00 ± 0,48	0,94
LDL (mg/dl)	99,24 ± 33,10	100,97 ± 36,74	0,66
Λήψη PPI	85/164 (51,8%)	167/300 (55,7%)	0,37

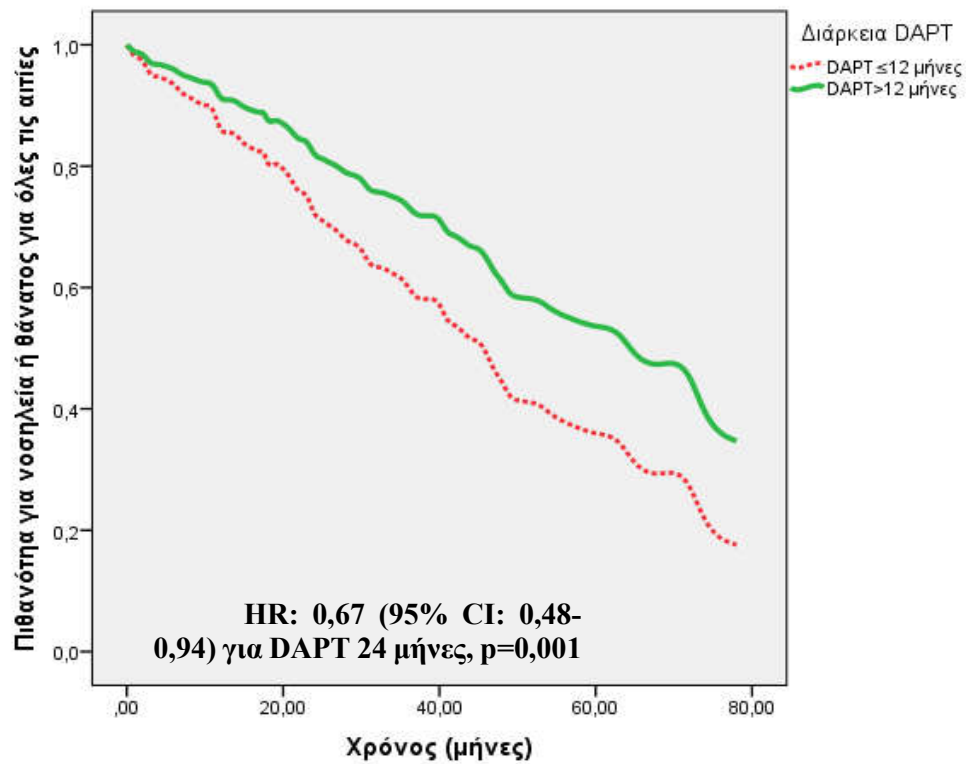
ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ; BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος ; PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ; LVEF: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας ; LDL: Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας ; DAPT: διπλή αντισταμοπεταλική αγωγή; CABG: χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης

Πίνακας 3 Λογιστική παλινδρόμηση για προγνωστικούς παράγοντες σχετικά με την πιθανότητα νέας νοσηλείας ή θανάτου για όλες τις αιτίες

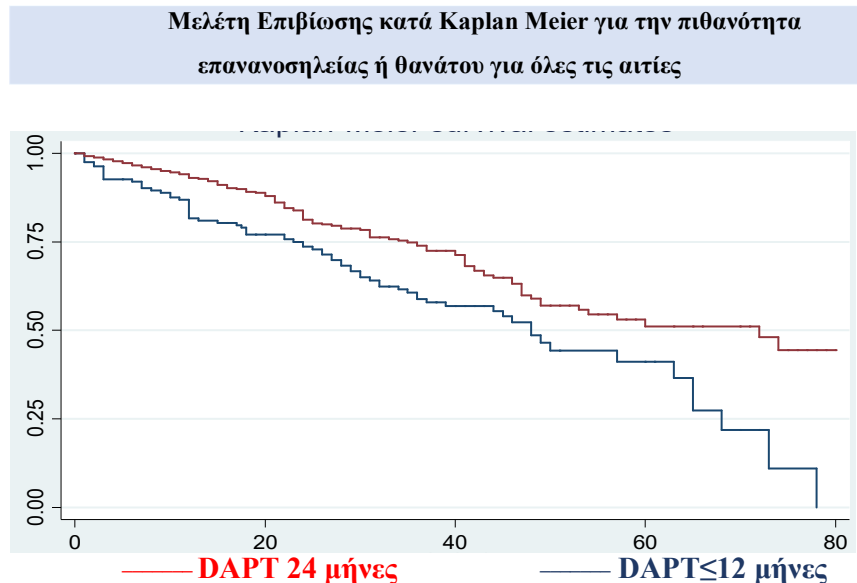
Μεταβλητή	Odds Ratio	95% CI	p
Ηλικία (ανά έτος)	1.01	0,96-1,04	0,41
Φύλο (Άρρεν έν. Θήλυ)	0,75	0,31-1,76	0,50
Αρτηριακή υπέρταση (+)	0,92	0,51-1,66	0,78
Σακχαρώδης Διαβήτης II (+)	1,05	0,61-1,81	0,85
Δυσλιπιδαιμία (+)	1,41	0,79-2,53	0,25
Ιστορικό Καπνίσματος (+)	1,25	0,66-2,37	0,50
Κληρονομικό Ιστορικό (+)	1,98	1,21-3,23	0,04
Ιστορικό παλαιότερης PCI (+)	1,98	1,21-3,23	0,01
Ιστορικό παλαιότερου ΟΣΣ (+)	0,61	0,37-1,02	0,07
Ιστορικό CABG (+)	3,48	1,54-7,83	0,03
Παρουσία στενώσεων $\geq 50\%$ σε ≥ 3 στεφανιαία αγγεία (+)	1,62	0,83-3,18	0.16
Αριθμός λευκών κυττάρων (ανά 10^3 κυττ/ml)	1,05	0,93-1,18	0,41
Λήψη DAPT 24 μήνες (*)	0,43	0,27-0,71	0,001
(*) Έναντι DAPT ≤ 12 μηνών ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ; PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση; DAPT: διπλή ανταιοπηταλιακή αγωγή; CABG: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη			

Πίνακας 4 Ανάλυση κατά Cox για προγνωστικούς παράγοντες σχετικά με την πιθανότητα νέας νοσηλείας ή θανάτου για όλες τις αιτίες

Μεταβλητή	Hazard Ratio	95% CI	p
Ηλικία (ανά έτος)	1.00	0,75-1,68	0,74
Φύλο (Άρρεν έν. Θήλυ)	0,89	0,51-1,56	0,69
Αρτηριακή υπέρταση (+)	0,85	0,51-1,66	0,47
Σακχαρώδης Διαβήτης II (+)	1,07	0,72-1,57	0,74
Δυσλιπιδαιμία (+)	1,04	0,69-1,54	0,86
Ιστορικό Καπνίσματος (+)	1,14	0,72-1,79	0,58
Κληρονομικό Ιστορικό (+)	1,55	1,07-2,25	0,02
Ιστορικό παλαιότερης PCI (+)	1,59	1,13-2,24	0,01
Ιστορικό παλαιότερου ΟΣΣ (+)	0,77	0,54-1,09	0,59
Ιστορικό CABG (+)	1,97	1,24-3,13	0,01
Παρουσία στενώσεων $\geq 50\%$ σε ≥ 3 στεφανιαία αγγεία (+)	1,41	0,91-3,13	0.12
Λήψη DAPT 24 μήνες (*)	0,67	0,48-0,94	0,02
(*) Έναντι DAPT ≤ 12 μηνών ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ; PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση; DAPT: διπλή ανταιοπηταλιακή αγωγή; CABG: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη			



Σχήμα 1: Ανάλυση επιβίωσης κατά Cox για την πιθανότητα νοσηλείας ή θανάτου για όλες τις αιτίες, σε σχέση με τη διάρκεια λήψης DAPT ≤ 12 μηνών ή για 24 μήνες μετά από προσαρμογή για ηλικία και φύλο [DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή]



Σχήμα 2: Μελέτη επιβίωσης κατά Kaplan Meir για την επανανοσηλεία ή θάνατο από όλες τις αιτίες (DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση DAPT για 24 μήνες είναι αποτελεσματικότερη από τη λήψη DAPT≤12 μήνες, όσον αφορά στην πρόγνωση των ασθενών για ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Όταν η σύγκριση αφορά την χορήγηση DAPT για 24 μήνες σε σύγκριση με την χορήγηση DAPT≤12 μήνες, η επέκταση της DAPT δεν φαίνεται να υπερέχει όσον αφορά την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) με ασπιρίνη και έναν αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής θεραπευτικής αγωγής ασθενών που έχουν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και αγγειοπλαστική, είτε στα πλαίσια ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) είτε στα πλαίσια στεφανιογραφίας σύμφωνα με τις ενδείξεις [2, 165].

Ο ρόλος της DAPT στην μείωση των στεφανιαίων ισχαιμικών συμβαμάτων μετά την PCI είναι διττός: 1) πρόληψη της εκδήλωσης ΟΣΣ ή/και θρόμβωσης εντός της ενδοπρόσθεσης και 2) πρόληψη ΟΣΣ σε σημεία διαφορετικά από το σημείο της ενδοπρόσθεσης [172]. Ισχαιμικά συμβάματα που σχετίζονται με το stent προκαλούνται κυρίως λόγω μη πλήρους έκπτυξης της ενδοπρόσθεσης κατά την πρώιμη φάση μετά την PCI ή λόγω επαναστένωσης ή/και νεοαθηροσκλήρωσης στην όψιμη φάση. Αυτά τα συμβάματα φαίνεται να εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό ειδικά από το P2Y₁₂-εξαρτώμενο μονοπάτι ενεργοποίησης της πήξης [2]. Η επέκταση της διάρκειας χορήγησης της DAPT θεωρητικά ευνοεί τη μείωση της πιθανότητας για νέα ισχαιμικά συμβάματα και βελτιώνει συνολικά την πρόγνωση των ασθενών. Εν τούτοις, το όφελος από τη βασική και τη μακροπρόθεσμη χορήγηση αντισταθμίζεται από την αύξηση στην εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών [2] που συν τω χρόνω αθροίζεται και επηρεάζει την νοσηρότητα, την ποιότητα ζωής και το κόστος για τον ίδιο τον ασθενή και τα συστήματα υγείας [157]. Αυτά τα φαινόμενα δημιουργούν την ανάγκη για μια ασθενοκεντρική και εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενούς όσο αφορά το είδος και τη διάρκεια της DAPT, λαμβάνοντας υπόψιν την αιμορραγική και προθρομβωτική διάθεση, σταθμίζοντας το συνολικό όφελος για τον ασθενή [192].

Το παθολογικό αίτιο που οδηγεί στη διενέργεια αγγειοπλαστικής, δηλαδή ΟΣΣ ή PCI στα πλαίσια σταθερής ΣΝ καθορίζει την διάρκεια DAPT. Πέραν αυτού, καθοριστικοί παράγοντες είναι:

i. **Το είδος της ενδοπρόσθεσης:** Πλήθος μελετών έδειξαν ότι τα BMS υπερέχουν των 1^{ης} γενεάς DES όσον αφορά την πιθανότητα επαναστένωσης του σημείου της βλάβης και άρα νέου ΟΣΣ. Παρά ταύτα, ενθαρρυντικά δεδομένα από τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα 2^{ης} γενεάς DES που αντικαθιστούν την προηγούμενη, χαρακτηρίζονται από υψηλότερη ασφάλεια και βιοσυμβατότητα, και συνδέονται με μειωμένη πιθανότητα επαναστένωσης [146, 147]. Η εισαγωγή των 2^{ης} γενεάς DES μείωσε σε σημαντικό βαθμό ειδικά την πιθανότητα για πρώιμη, όψιμη και υπερόψιμη θρόμβωση του stent [148] και επέτρεψε την μελέτη της πιθανότητας να χορηγείται η DAPT βραχυπρόθεσμα για 6,3 ή ακόμα και μόλις για 1 μήνα μετά την τοποθέτηση stent [149]. Σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη DAPT, η θρόμβωση του stent στα 2^{ης} γενεάς DES ευθύνεται για μόλις 15% των ισχαιμικών συμβαμάτων στο σκέλος placebo της μελέτης [150]. Έτσι, η μακρύτερης διάρκειας DAPT πετυχαίνει τη μείωση των MACCE ουσιαστικά μειώνοντας την εκδήλωση ΟΣΣ σε σημεία του αγγειακού συστήματος που δεν αφορούν την θεραπευθείσα βλάβη και την ενδοπρόσθεση, μειώνοντας τον συνολικό κίνδυνο για MACCE, συμπεριλαμβανομένου των AEE και θρομβοεμβολικών επεισοδίων [151]. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι, ευρήματα από μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η πιθανότητα επαναστένωσης της ενδοπρόσθεσης παραμένει σταθερή μετά τον πρώτο χρόνο και αυξάνεται στο 2^ο έως και τον 4^ο–5^ο έτος από τη στιγμή της εφαρμογής [152, 153]. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, φαίνεται ότι ασθενείς με υψηλό προθρομβωτικό κίνδυνο μπορούν να ευνοηθούν από την επέκταση της φαρμακευτικής κάλυψης με στόχο να αποφευχθεί η πιθανότητα εκδήλωσης όψιμων ισχαιμικών επεισοδίων, ειδικά όψιμης επαναστένωσης του stent. Μάλιστα σε αυτή την κατηγορία ασθενών, δικαιολογείται κλινικά η επέκταση της DAPT για

διάστημα >12 μηνών έως και 30 μήνες μετά την PCI [152, 153]. Στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκε το είδος της ενδοπρόσθεσης, οπότε και δεν ήταν δυνατόν να γίνει ξεχωριστή ανάλυση και να εξαχθούν σχετικά στοιχεία και συσχετίσεις.

ii. **Ο αναστολέας P2Y12 που χορηγείται:** Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη ανήκουν στην κατηγορία των νεότερων P2Y12 αναστολέων [75, 154] και στοιχεία από μεγάλες, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι υπερέχουν της κλοπιδογρέλης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην αποτροπή μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACCE). Αυτή η υπεροχή όμως στην αποτροπή MACCE, συνοδεύεται και από αυξημένο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες [140, 155]. Στην παρούσα μελέτη, η επέκταση της διάρκειας χορήγησης DAPT για 24 μήνες με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης, χωρίς να υπονομευτεί η ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος, τόσο όσο αφορά την πιθανότητα μείζονων αλλά και των ελάχιστων αιμορραγιών.

iii. **Το αθηρωματικό φορτίο και οι σύμπλοκες (complex) αθηρωματικές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία:** Το αυξημένο αθηρωματικό φορτίο, η χρονιότητα μιας απόφραξης, η εκτεταμένη αθηρωματική βλάβη, η ύπαρξη βλαβών σε εκτατικά στεφανιαία αγγεία, η ύπαρξη αθηρωματικών βλαβών σε πολλαπλά σημεία και η σημεία διακλάδωσης των αγγείων θεωρούνται σημεία σύμπλοκης (complex) νόσου [120, 156]. Η PCI σε τέτοιες βλάβες ή η PCI που αφορά την εμφύτευση ≥ 3 stents ή/και η θεραπεία ≥ 3 αθηρωματικών βλαβών, η τοποθέτηση stent σε διακλάδωση αγγείων ή/και stent μήκους >60 mm και η επαναγγείωση χρονίως αποφραγμένης βλάβης θεωρούνται καταστάσεις με αυξημένη περιεπεμβατική νοσηρότητα αλλά και δυσμενή προγνωστικά σημεία όσο αφορά την εκδήλωση νέων MACCE στο μέλλον [120]. Η χρήση σκορ, όπως το SYNTAX-Score, που ποσοτικοποιούν τις αθηρωματικές βλάβες δίνει μια δυνατότητα εκτίμησης του προθρομβωτικού κινδύνου και επιτρέπει την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών (stratification) και ως εκ τούτου επιλέγει

ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να ευνοηθούν από την επέκταση της DAPT [157]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση, η επέκταση της DAPT πέραν των 12 μηνών ευνοεί ιδιαίτερα την πρόγνωση ασθενών που χαρακτηρίζονται από μικρό αιμορραγικό κίνδυνο (όπως αυτός υπολογίζεται από το PRECISE-DAPT Score) και σύμπλοκες αθηρωματικές βλάβες και μεγάλο αθηρωματικό βάρος (και άρα προθρομβωτικό κίνδυνο). Η ευεργετική επίδραση της επέκτασης της DAPT δεν αφορά, από την άλλη, ασθενείς με σύμπλοκες βλάβες και αυξημένη αιμορραγική διάθεση [157]. Εν κατακλείδι, ασθενείς με περίπλοκες ή εκτεταμένες βλάβες ευνοούνται από την επέκταση της διάρκειας της DAPT εφόσον δεν χαρακτηρίζονται από αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

iv. **Η παρουσία άλλων συνοδών νοσημάτων:** Η παρουσία συννοσηροτήτων όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), ΣΔ, περιφερικής αγγειακής νόσου ή το γήρας επηρεάζουν το συνολικό προφίλ του ασθενούς και τροποποιούν τον προθρομβωτικό ή/και αιμορραγικό κίνδυνο [158]. Παρόλο που η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας σχετίζεται γενικά με αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και θρομβωτικά φαινόμενα [159], τα μέχρι σήμερα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν έχουν καταδείξει ότι η επέκταση της DAPT μειώνει την εκδήλωση MACCE σε αυτή την κατηγορία ασθενών [160, 161]. Από την άλλη, οι επιδράσεις της επέκτασης της DAPT σε ασθενείς με ΣΔII είναι πιο ευδιάκριτα. Σύμφωνα με μια μελέτη, φάνηκε ότι η επέκταση της DAPT για >12 μήνες σε σχέση με μικρότερη διάρκεια αγωγής οδήγησε σε μείωση της πιθανότητας επαναστένωσης του stent σε ασθενείς με ΣΔII (HR για θάνατο: 0.59; HR για θάνατο ή νέο OEM: 0.67) [162]. Δεδομένα από την υπο-ομάδα των ασθενών με ΣΔ της μελέτης DAPT έδειξαν ότι η επέκταση της χορήγησης DAPT πέραν των 12 μηνών σε σχέση με μικρότερη διάρκεια, οδήγησε σε σημαντική μείωση εμφάνισης νέου OEM (1.6% vs 3.6%, $p < 0.001$) χωρίς αύξηση της πιθανότητας για εκδήλωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας [163]. Παρά τη μείωση της θνητότητας που επιτυγχάνεται μέσω της επιμήκυνσης της DAPT

σε ασθενείς με ΣΔ και τοποθέτηση stent στα πλαίσια σταθερής ΣΝ, ευρήματα από μια πρόσφατη μετανάλυση 25,742 μειώνει το συνολικό κίνδυνο για θνητότητα ($OR=0.87$, $p=0.05$), δε φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα για όψιμη επαναστένωση του stent ($OR=0.59$, $p=0.12$) ενώ συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα για μείζονες αιμορραγίες ($OR=1.92$, $p<0.001$)[164]. Στη δική μας ανάλυση, η ξεχωριστή ανάλυση για ασθενείς με ΣΔ δεν έδειξε να επηρεάζει την καρδιαγγειακή πρόγνωση ενώ η επέκταση της DAPT στους 24 μήνες αποτελούσε ανεξάρτητο, ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα για την συνολική νοσηρότητα και θνητότητα (παρατηρήσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΣΔII των δύο συγκρινόμενων ομάδων όσο αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος ή οποιασδήποτε άλλης αιμορραγίας.

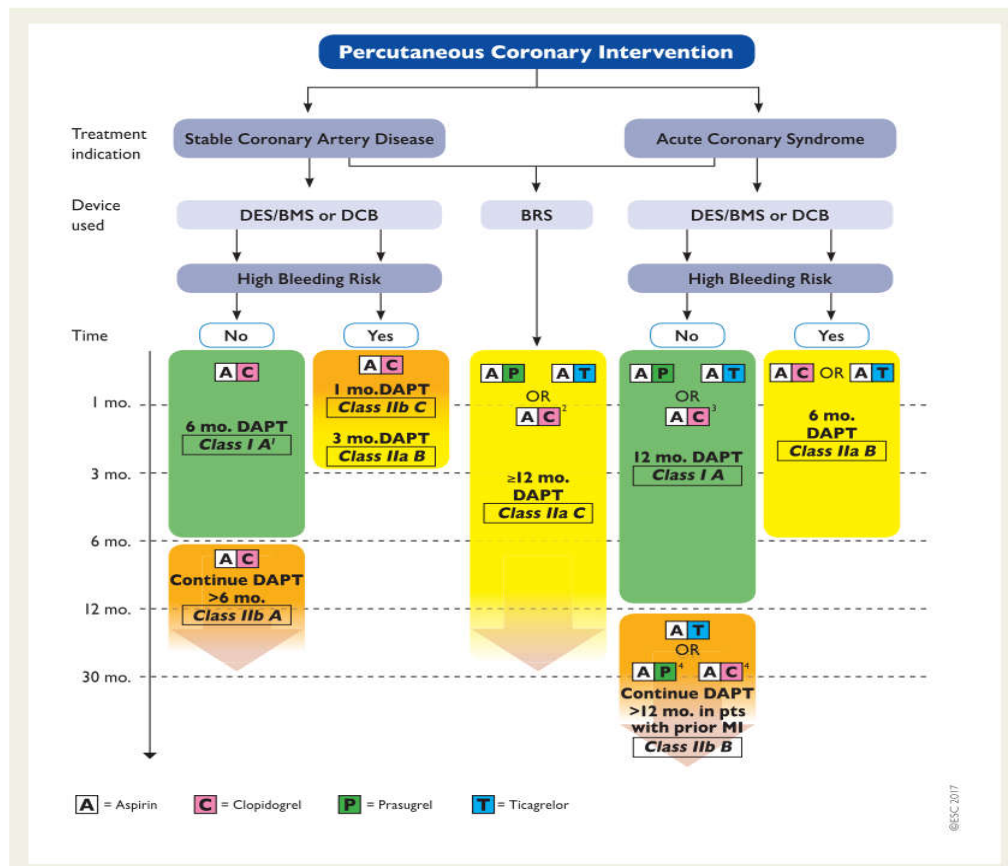
Εκ των τριών διαθέσιμων αναστολέων P2Y₁₂, μόνο η κλοπιδογρέλη χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αντοχής στη δράση της, κάτι που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε γενετική προδιάθεση [2, 165]. Πιο συγκεκριμένα ένα ποσοστό 5-44% των ασθενών που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη μπορεί να έχουν αντοχή στη δράση της με αποτέλεσμα την ύπαρξη υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων παρά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής [166]. Παρά το γεγονός ότι οι δύο νεότεροι P2Y₁₂ αναστολείς πρασουγρέλη και τικαγρελόρη δεν χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη αντοχής στη δράση τους, η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να αποτελεί τη βασική θεραπευτική επιλογή στη DAPT [174].

Η συνολική διάρκεια χορήγησης της DAPT αποτελεί αντικείμενο εντατικής κλινικής έρευνας με σκοπό την παροχή βέλτιστης αγωγής στους ασθενείς με ΣΝ. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας [95], η προτεινόμενη διάρκεια χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής προτείνεται να είναι:

- 1) για ασθενείς με ΟΣΣ 12 μήνες τουλάχιστον (Class I/A) και ακολούθως συνέχιση για ακόμα 12 μήνες (Class IIb/B), ανεξάρτητα από το είδος της ενδοπρόσθεσης (BMS ή DES) και ακολούθως αναλόγως του προθρομβωτικού κινδύνου μπορεί να επεκταθεί έως τους 30 μήνες. Στην περίπτωση που ενυπάρχει υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (πχ

PRECISE-DAPT Score $\geq$ 25) προτείνεται διάρκεια της DAPT για τουλάχιστον 6 μήνες (Class IIa/B) [95].

2) για ασθενείς με σταθερή ΣΝ: αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες (Class I/A) και ακολούθως για ακόμα 6 μήνες (Class IIb/A). Σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος αιμορραγίας προτείνεται DAPT για 3 μήνες (Class IIa/B) με ελάχιστο χρονικό διάστημα αγωγής τον 1 μήνα (Class Ib/C) [95] **(Σχήμα 3)**.



Σχήμα 3: Αλγόριθμος για την προτεινόμενη διάρκεια DAPT σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI είτε λόγω ΟΣΣ είτε στα πλαίσια σταθερής ΣΝ. BMS: μεταλλική ενδοπρόσθεση; BRS: βιοαπορροούμενη ενδοπρόσθεση; CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη; DCB: καλυμμένο με φάρμακο μπαλόνι διαστολής; DES: ενδοπρόσθεση που απελευθερώνει φάρμακο; PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση; Stable CAD: σταθερή στεφανιαία νόσος; ¹: Μετά από PCI με DCB η χορήγηση DAPT για 6 μήνες πρέπει να χορηγείται (Class IIa B) ²: Σε περίπτωση ΣΝ ή ΟΣΣ όπου πρασουγρέλη και τικαγρελόρη αντενδείκνυται ³: σε περίπτωση που τικαγρελόρη και πρασουγρέλη αντενδείκνυται ⁴: σε περίπτωση που η τικαγρελόρη αντενδείκνυται [95]

Αντίστοιχη φιλοσοφία όσον αφορά τη διάρκεια της DAPT ακολουθείται και στις πρόσφατες αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του American Heart Association/American College of Cardiology [96]. Πάντως, δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί η βέλτιστη ή ελάχιστη ιδανική διάρκεια της DAPT σε ασθενείς μετά την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης, παρά την εντατική κλινική έρευνα [194]. Βασικές αιτίες για αυτό φαίνεται να είναι ο μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων, κλινικών, δημοσιευμένων μελετών, η μεγάλη ετερογένεια όσο αφορά το ιστορικό των ασθενών (ΟΣΣ, STEMI, NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη ή σταθερή

ΣΝ), τις διαφορετικές ποσοστώσεις για συγκεκριμένες συννοσηρότητες (ΣΔΙΙ, ΧΝΑ, γηραιοί ασθενείς), τη διάρκεια της αγωγής και το φαρμακευτικό παράγοντα [134, 195]. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα πάνω στα οποία βασίζονται οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, δεν προέρχονται μόνο από τα ευρήματα τυχαιοποιημένων, κλινικών μελετών αλλά επίσης από μελέτες παρατήρησης ή μεγάλα μητρώα ασθενών ή ευρήματα από αναδρομικές μελέτες [196, 197].

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η επέκταση της DAPT πέραν των 12 μηνών επηρεάζει άλλοτε την καρδιαγγειακή και σε άλλες περιπτώσεις τη συνολική πρόγνωση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, στην τυφλά τυχαιοποιημένη μελέτη DES-LATE, οι ερευνητές έδειξαν ότι η χορήγηση της DAPT για περίπου 36 μήνες σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ δεν υπερείχε έναντι DAPT ≤12 μηνών όσο αφορά την πιθανότητα εκδήλωσης νέου ΟΣΣ ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Αντίθετα, φάνηκε ότι η επέκταση της DAPT ενδεχομένως να επιδρά δυσμενώς στην καρδιαγγειακή πρόγνωση, κάτι που αποδόθηκε στην τυχαιότητα αφού οι ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους όσο αφορά τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά [109]. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη OPTIDUAL, η επέκταση της DAPT για έως 36 μήνες δε φάνηκε να επιδρά τόσο την πιθανότητα για νέο ΟΣΣ ή ΑΕΕ αλλά ούτε και την ολική θνησιμότητα [108]. Στη μελέτη ITALIC, όπου εξετάστηκε η διάρκεια DAPT έως 24 μήνες έναντι DAPT για 6 μήνες, η μακροπρόθεσμη DAPT δε φάνηκε να μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης MACCE. Συν τοις άλλοις, η μακροχρόνια DAPT δεν συσχετίστηκε ούτε με μεγαλύτερη πιθανότητα για μείζονες αιμορραγίες, σε ασθενείς οι οποίοι τεκμηριωμένα δεν είχαν αντοχή στην δράση της ασπιρίνης [126].

Η τάση να παρατηρείται βελτίωση της πρόγνωσης για MACCE όταν χορηγείται DAPT για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από τους 12 μήνες, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η ολική νοσηρότητα/θνησιμότητα και οι μείζονες αιμορραγίες, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, στην τυχαιοποιημένη μελέτη DAPT φάνηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης έως 30 μήνες μείωσε σημαντικά την εμφάνιση νέων ΟΣΣ (HR: 0.47; P<0.001) και την εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR: 0.77; P=0.002) σε σχέση με την DAPT για 12 μήνες [198]. Παράλληλα, η DAPT έως 30 μήνες φάνηκε να έχει δυσμενή επίδραση στην

θνησιμότητα για κάθε αιτία (HR:1.36; P=0.05), εύρημα που παρατηρήθηκε στην μελέτη DES-LATE [109, 198]. Αυτό το φαινόμενο αποδίδεται κατά κύριο λόγο στο γεγονός ότι η ολική θνησιμότητα εξαρτιούνταν σε ισχυρό βαθμό από το θάνατο από μη καρδιαγγειακά αίτια και ειδικά θανάτους από μείζονες αιμορραγίες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε αυτή τη μελέτη οι μελετητές κατέδειξαν ότι τόσο οι θάνατοι όσο και οι μείζονες αιμορραγίες που εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα στο σκέλος της DAPT 30 μηνών, σχετίζονταν στενά με κακοήθειες που δεν είχαν εξακριβωθεί στο στάδιο της στρατολόγησης των ασθενών. Εξ' ου και η αυξημένη αυτή ολική θνησιμότητα και η εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών που παρατηρήθηκε μετά την επέκταση της DAPT πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη [198]. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη PRODIGY, τα δύο σκέλη της μελέτης αφορούσαν ομάδα με DAPT≥6 μήνες και σε ομάδα με DAPT έως 24 μήνες. Ο πληθυσμός αφορούσε 74% ασθενείς με ΟΣΣ στην είσοδο και σε με αναλογία DES προς BMS 2: 1 Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχε επίσης διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, όσον αφορά το πρωτογενές συνδυαστικό καταληκτικό σημείο που περιελάμβανε νέο ΟΣΣ, ΑΕΕ ή θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, στο σύνολο των ασθενών ή στην υποανάλυση που αφορούσε μόνο τους ασθενείς με DES [107].

Στην παρούσα μελέτη, οι δύο ομάδες συμμετεχόντων δεν διέφεραν όσο αφορά τα βασικά κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά και έτσι μπορούν να θεωρηθούν ουσιαστικά ομοιογενείς. Πιο συγκεκριμένα δεν διέφεραν όσο αφορά την συχνότητα εμφάνισης των κλασικών παραγόντων κινδύνου, ήτοι αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, ΣΔΙΙ, κληρονομικό ιστορικό, την ηλικία και το φύλο. Την ίδια στιγμή οι ασθενείς στην Ομάδα Β με DAPT για 24 μήνες είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετικό ιστορικό καπνίσματος. Όσο αφορά τους υπόλοιπους παράγοντες, δεν υπήρχε διαφορά όσο αφορά την ύπαρξη αυξημένου αθηρωματικού φορτίου, στο ιστορικό προηγούμενο ΟΣΣ, PCI ή CABG. Πέραν του αυξημένου αριθμού λευκοκυττάρων στην Ομάδα Β, δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα των κυκλοφορούντων LDL και κρεατινίνης. Τουτέστιν θα μπορούσαμε να δεχθούμε ότι οι συγκρινόμενες Ομάδες στη μελέτη πληρούσαν τις βασικές προϋποθέσεις που πληροί η πλειονότητα των συγκρίσεων στις τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες [107-109, 126, 198]. Στη δική μας μελέτη, οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη λόγω PCI στα πλαίσια ΟΣΣ, αποτελούσαν το 20,5% των συμμετεχόντων, παραπλήσιο των λοιπών

μελετών στη βιβλιογραφία. Οπότε τα συμπεράσματα της μελέτης μας πρέπει να ιδωθούν και υπό αυτό το πρίσμα.

Η επέκταση της DAPT>12 μηνών φαίνεται να συσχετίζεται στενά με αυξημένες πιθανότητες μείζονων αιμορραγιών, δηλαδή αιμορραγιών οι οποίες είναι απειλητικές για τη ζωή και απαιτούν είτε νοσηλεία είτε μετάγγιση. Για παράδειγμα, στην DES-LATE η επέκταση της DAPT για έως 36 μήνες μετά την PCI έναντι 12 μηνών, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των μείζονων αιμορραγιών στο σκέλος της επεκτεινόμενης DAPT [109]. Χαρακτηριστικά, στη μελέτη PRODIGY η επέκταση της αγωγής με DAPT έως και 24 μήνες από την PCI, αύξησε σημαντικά το κίνδυνο για εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας (HR: 1.78; $p=0.037$) [107]. Αυτή η παρατήρηση δεν αναδείχθηκε στην μελέτη OPTIDUAL, όπου η επέκταση της DAPT έως και 36 μήνες, δεν επηρέασε την ασφάλεια της χορηγηθείσας αγωγής [108]. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι συμμετέχοντες στην OPTIDUAL επιλέγηκαν όντας ασθενείς που είχαν ήδη λάβει 12 μήνες DAPT και ήταν ελεύθεροι αιμορραγιών, οπότε και αποτελούσαν πρακτικά πληθυσμό με μικρό κίνδυνο για αιμορραγίες [108]. Στη μελέτη ITALICS, η επέκταση της DAPT για έως 18 μήνες δεν φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας, σε σχέση με την DAPT 6 μηνών [126]. Όπως προαναφέρθηκε, η αυξημένη εμφάνιση θανατηφόρων αιμορραγιών στη μελέτη DAPT σε ασθενείς που έλαβαν DAPT για 30 μήνες, αποδόθηκε στην ύπαρξη και εκδήλωση θανατηφόρας κακοήθειας που δεν είχε καταγραφεί στο στάδιο της στρατολόγησης συμμετεχόντων και όχι με την διάρκεια της DAPT αυτής καθ' αυτής [198].

Για τον προσδιορισμό ασθενών με αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση προβλεπτικά score όπως το PRECISE-DAPT ή το TIMI Score μπορούν να έχουν μεγάλη κλινική σημαντικότητα. Αυτά τα σκορ είναι ικανά να διακρίνουν με υψηλή ευαισθησία τους ασθενείς που έχουν αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών [199].

Στην παρούσα μελέτη, όταν συγκρίθηκε η DAPT≤12 μήνες vs DAPT για 24 μήνες, η επέκταση της DAPT δε φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα για εκδήλωση μείζονος αιμορραγίας ούτε το συνολικό αριθμό αιμορραγιών, μείζονων ή ελάχιστων. Αντίθετα, καταγράφηκε μια αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης μείζονων αιμορραγιών στις υποομάδες που ελάμβαναν μικρότερης διάρκειας DAPT, χωρίς όμως αυτή η διαφορά να φτάνει το επίπεδο στατιστικής

σημαντικότητας. Εξάλλου, περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι αυτή η παρατήρηση αποδόθηκε στο υψηλότερο PRECISE-DAPT Score αυτών των ασθενών. Σημειώνεται επίσης ότι η εκδήλωση μείζονος αιμορραγία αποτελεί κύριο παράγοντα πρόωρης διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή με επέκτασης πέραν των 12 μηνών, με αντίστοιχη επιβάρυνση στην καρδιαγγειακή πρόγνωση [200]. Για αυτό τον σκοπό εξάλλου έχουν προταθεί και διάφορα προγράμματα συμβουλευτικής και παράλληλης στήριξης για την ενημέρωση ασθενών ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη συμμόρφωση τους στο θεραπευτικό σχήμα [201].

Μια άλλη παρατήρηση είναι επίσης ότι οι δύο ομάδες της μελέτης δεν διέφεραν όσο αφορά τη λήψη αναστολέα αντλίας πρωτονίων για την πρόληψη αιμορραγίας. Δεδομένα από άλλες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση γαστροπροστασίας δεν φαίνεται να επηρεάζει την συνολική πρόγνωση των ασθενών στους οποίους επεκτείνεται η διάρκεια χορήγησης DAPT [127, 202], παρά το ότι σχετίζονται με μείωση της πιθανότητας για γαστρική αιμορραγία [97, 202]. Εξάλλου, εφόσον η μελέτη μας αφορά μελέτη παρατήρησης φαίνεται ότι η τάση να διατηρείται η DAPT πέραν των προτεινόμενων, από τις κατευθυντήριες οδηγίες, διαστημάτων γίνεται βασικά εφόσον ισχύει η προϋπόθεση ότι δεν έχει εκδηλωθεί αιμορραγία. Συνολικά, διαφάνηκε ότι η επέκταση της χορήγησης DAPT πέραν των 12 και περίξ του χρονικού σημείου των 24 μηνών δεν μειώνει την ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η ελάχιστη διαθέσιμη βιβλιογραφία αναδεικνύει εξοικονόμηση πόρων από τη μακροχρόνια DAPT για 30 μήνες έναντι 12 μηνών, με συνοδό μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων [192], ειδικά σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου [203]. Η εξοικονόμηση και η κλινική αποτελεσματικότητα αυτή φαίνεται να είναι εντονότερη όταν χρησιμοποιούνται η πρασουγρέλη [204, 205] ή η τικαγρελόρη [206] αντί της κλοπιδογρέλης, παρά την ταυτόχρονη αύξηση των μείζονων αιμορραγιών [204, 205].

Η παρουσία κλινικών εργαλείων όπως τα διάφορα score για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου και της αιμορραγικής προδιάθεσης μαζί με τη λεπτομερή καταγραφή του ιστορικού και των ατομικών χαρακτηριστικών κάθε ασθενούς που είναι υποψήφιος για τη λήψη DAPT μας επιτρέπει να προσεγγίσουμε κάθε ασθενή εξατομικευμένα για να καταρτιστεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα που θα τον ωφελήσει στο μέγιστο δυνατό βαθμό. Μέσα

από αυτή την εξατομικευμένη προσέγγιση που λαμβάνει υπόψιν στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματική συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα και άρα μέγιστη επιτυχία στην παροχή θεραπείας στον ασθενή.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Παρά το γεγονός ότι οι δύο συγκρινόμενες ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στα κυριότερα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία, η μελέτη μας διέπεται από συγκεκριμένους περιορισμούς. Καταρχήν η μελέτη μας ήταν μη παρεμβατική, μη τυχαιοποιημένη και τα όποια συμπεράσματα της πρέπει να ιδωθούν μέσα από το πρίσμα που αντιμετωπίζονται αποτελέσματα από μελέτες παρατήρησης. Σε αντίθεση με τις μεγάλες, τυχαιοποιημένες, κλινικές έρευνες, στις οποίες οι ασθενείς είναι είτε αποκλειστικά ασθενείς με ΟΣΣ ή με σταθερή ΣΝ ή εξίσου από τις δύο κατηγορίες, ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούνταν κατά 20% από ασθενείς με ιστορικό ΟΣΣ. Ο αριθμός των συμμετεχόντων και των κλινικών συμβάντων κατάφερε να αναδείξει την επίπτωση στην ολική αλλά όχι στην καρδιαγγειακή πρόγνωση. Επίσης, η καταγραφή των καταληκτικών σημείων έγινε τηλεφωνικά, με δεδομένη την αδυναμία ανάκλησης από τον εξεταζόμενο του ακριβούς χρόνου που συνέβησαν τα κλινικά συμβάντα. Ένα από τα μειονεκτήματα της μελέτης μας ήταν επίσης η αδυναμία καταγραφής στην είσοδο του είδους της ενδοπρόσθεσης (BMS ή DES 1^{ης} ή 2^{ης} γενιάς). Σε αντίθεση με άλλες μελέτες που ερευνούν το θέμα της ιδανικής διάρκειας της DAPT, οι δύο συγκρινόμενες ομάδες διέφεραν σημαντικά όσο αφορά τις κλίμακες εκτίμησης αιμορραγικού κινδύνου, με την ομάδα που έλαβε την DAPT για μικρότερη διάρκεια να εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη αιμορραγική προδιάθεση. Για αυτό το λόγο, τα όποια συμπεράσματα της μελέτης μας πρέπει να ιδωθούν λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, η χορήγηση της DAPT για διάστημα 24 μηνών επιδρά ευνοϊκά στην ολική νοσηρότητα και θνητότητα, σε σχέση με τη χορήγηση για 12 μήνες, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει την

καρδιαγγειακή πρόγνωση που αφορά την επανεκδήλωση ΟΣΣ ή θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η επιμήκυνση της DAPT επιδρά επίσης ευνοϊκά στην επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων. Το κληρονομικό ιστορικό, το ιστορικό προηγούμενης αγγειοπλαστικής και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αποτελούν ανεξάρτητους, δυσμενείς, προγνωστικούς παράγοντες για την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ανάμεσα στους κλασικούς και άλλους παράγοντες κινδύνους για καρδιαγγειακά συμβάμματα, όπως αρτηριακή υπέρταση, φύλο, ηλικία, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και το αθηρωματικό φορτίο. Η επιλογή επέκτασης της χρονικής διάρκειας χορήγησης DAPT δεν φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της ασφάλειας του χορηγούμενου σχήματος, όσο αφορά την εκδήλωση ελάχιστων αιμορραγιών (όπως ρινορραγίες ή μώλωπες) ή μείζονων αιμορραγιών που απαιτούν νοσηλεία (όπως τις αιμορραγίες γαστρεντερικού).

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) από ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της δευτερογενούς πρόληψης θρομβωτικών φαινομένων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και αγγειοπλαστική μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή στα πλαίσια στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).

Σκοπός: Να αναδείξει την επίδραση της μακροπρόθεσμης DAPT για 24 μήνες αντί της βραχυπρόθεσμης DAPT για ≤ 12 μηνών στην πρόγνωση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε PCI και αγγειοπλαστική σύμφωνα με τις ενδείξεις.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα αποτέλεσαν 469 νοσηλευόμενοι ασθενείς στο Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ», μέσης ηλικίας $63,46 \pm 10,33$ ετών και στο 90,2% άνδρες, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε PCI και αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς έλαβαν DAPT με δόση συντήρησης με ασπιρίνη 80-160mg και κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως και με βάση της διάρκεια λήψης της DAPT διακρίθηκαν στην Ομάδα Α για DAPT ≤ 12 μήνες και Ομάδα Β για DAPT 24 μήνες. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο διάστημα 37 (25-46) μηνών για την εκδήλωση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, κληρονομικού ιστορικού, αθηρωματικό φορτίο, ιστορικό προηγούμενης PCI, αορτοστεφανιαίας παρέμβασης (CABG) ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), αλλά διέφεραν όσο αφορά το ιστορικό καπνίσματος (83,9% για DAPT 24 μηνών εν. 74,2% για DAPT ≤ 12 μηνών, $p=0.02$). Η χρονική επέκταση της DAPT για 24 μήνες δε φάνηκε να επιδρά στην πιθανότητα για νέο ΟΣΣ ή για καρδιαγγειακό θάνατο ($HR=0,57$, $p=0,25$). Με

την εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης, φάνηκε ότι το κληρονομικό ιστορικό (OR: 1,98, $p=0.04$), ιστορικό PCI (OR: 1,98, $p=0.01$), το ιστορικό CABG (OR: 3,48, $p=0.03$) και η DAPT για 24 μήνες (OR:0,43, $p=0,001$ έν. DAPT ≤ 12 μηνών) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό παλαιότερο ΟΣΣ και αυξημένο αθηρωματικό φορτίο. Σύμφωνα με την ανάλυση κατά Cox, η μακροπρόθεσμη DAPT παρέμεινε ανεξάρτητος, ευνοϊκός, προγνωστικός δείκτης όσο αφορά την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα [HR: 0,67 (95% CI: 0,48-0,94) για DAPT 24 μηνών, $p=0,02$] μετά από προσαρμογή για τους προαναφερόμενους παράγοντες. Την ίδια στιγμή, το κληρονομικό ιστορικό (HR:1,55, $p=0,02$), το ιστορικό PCI (HR:1,59, $p=0,01$) και το ιστορικό CABG (HR:1,97, $p=0,01$) παρέμειναν ανεξάρτητοι, δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan Meier έδειξε ότι η επιβίωση της ομάδας με DAPT 24 μήνες ήταν σημαντικά αυξημένη [48 (44-53) μήνες έν. 44 (40-49) μήνες, LogRank test $p=0,01$] σε σχέση με την επιβίωση της ομάδας DAPT ≤ 12 μηνών. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους όσο αφορά την εκδήλωση μείζονων αιμορραγιών (HR: 0,48, $p=0,19$) ή αιμορραγιών οποιασδήποτε βαρύτητας (HR: 1,08, $p=0,76$).

Συμπεράσματα: Η επέκταση της διάρκειας χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους 24 μήνες εμφανίζει μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα από ότι η χορήγηση για μικρότερο χρονικό διάστημα όσον αφορά την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, χωρίς έκπτωση στην ασφάλεια του χορηγούμενου σχήματος.

**COMPARING THE CLINICAL EFFICACY OF LONG-TERM AGAINST
THE SHORT-TERM ADMINISTRATION OF DUAL ANTIPLATELET
TREATMENT WITH ASPIRINE AND CLOPIDOGREL ON THE PROGNOSIS
OF PATIENTS WHO UNDERGO PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION**

ABSTRACT

Hypothesis: Dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel is the cornerstone of secondary prevention of thrombotic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and angioplasty, either in the context of acute coronary syndromes (ACS) or of stable coronary disease (CAD).

Purpose: To study the effect of long-term DAPT for 24 months compared to short-term DAPT ≤ 12 months in the prognosis of patients who have undergone PCI and angioplasty.

Methods: 469 patients [423 (90.2%) men], with a median age of 63.46 $\pm$ 10.33 years who underwent PCI and angioplasty, either in the context of ACS [104 (22.6%)] or stable CAD, participated into our prospective, non-invasive study. Patients received DAPT with a maintenance dose of aspirin 80-160mg and clopidogrel 75mg daily and they were categorized in Group A for DAPT ≤ 12 months and Group B for DAPT 24 months, based on the duration of DAPT they received. Patients were prospectively followed up for an average of 37 (25-46) months for the onset of primary and secondary endpoints.

Results: There were no differences between the two groups regarding age, gender, history of diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, family history, atherosclerotic burden, previous PCI history, coronary artery bypass gradient (CABG). Patient who received DAPT for 24 months were more likely smokers (83.9% for DAPT 24 months, 74.2% for DAPT ≤ 12 months, $p = 0.02$). The extension of DAPT did not appear to affect the likelihood of a new ACS or cardiovascular death (HR = 0.57, $p = 0.25$). When we contacted a regression analysis model, family history (OR: 1.98, $p = 0.04$), history of previous PCI (OR: 1.98, $p = 0.01$), CABG history (OR: 3.48, $p =$) and DAPT for 24 months (OR: 0.43, $p = 0.001$ DAPT ≤ 12 months) were independent

predictors of total morbidity and mortality after adjustment for age, gender, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking history, history of previous ACS and increased atherosclerotic burden. According to the Cox analysis, long-term DAPT remained an independent, favorable, prognostic indicator for total morbidity and mortality [HR: 0.67 (95% CI: 0.48-0.94) for 24 months DAPT, $p = 0.02$) after adjustment for the aforementioned factors. At the same time, family history (HR: 1.55, $p = 0.02$), history of previous PCI (HR: 1.59, $p = 0.01$) and CABG history (HR: 1.97, $p = 0.01$) remained independent, adverse prognostic factors for total morbidity and mortality. Survival analysis by Kaplan Meier showed that group survival with DAPT 24 months was significantly elevated [48 (44-53) vs. 44 (40-49) months, LogRank test $p = 0.01$] in comparison to the $\text{DAPT} \leq 12$ month group. The two groups did not differ in the incidence of major bleeding (HR: 0.48, $p = 0.19$) or bleeding of any severity (HR: 1.08, $p = 0.76$).

Conclusions: Extending the duration of dual antiplatelet administration to 24 months has a more favorable clinical efficacy on total morbidity and mortality than the administration over a shorter period, without compromising on the safety of the administered regimen

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papageorgiou, N., et al., Novel Anti-Platelets in Stable Coronary Artery Disease. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4537-4567.
2. Siasos, G., et al., Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4583-4595.
3. Trujillo, T.C. and P.P. Dobesh, Traditional management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy*, 2007. **27**(12): p. 1677-92.
4. Oikonomou, E., et al., Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*, 2015. **238**(2): p. 159-64.
5. Siasos, G., et al., Novel risk factors related to stable angina. *Curr Pharm Des*, 2013. **19**(9): p. 1550-61.
6. Tousoulis, D., et al., Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007. **4**(5): p. 274-83.
7. Androulakis, E., et al., The Impact of Antiplatelet Treatment on Endothelial Function. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4512-4518.
8. Vavuranakis, M., et al., Impact of atherosclerotic plaque components and their distribution on stent deployment: an intravascular-ultrasound virtual histology observational study. *Minerva Cardioangiol*, 2016. **64**(5): p. 507-16.
9. Zaromytidou, M., et al., Heterogeneity of Coronary Plaque Morphology and Natural History: Current Understanding and Clinical Significance. *Curr Atheroscler Rep*, 2016. **18**(12): p. 80.
10. Tousoulis, D., et al., Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*, 2015. **22**(24): p. 2871-901.
11. Siasos, G., et al., L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol*, 2007. **116**(3): p. 300-8.
12. Tousoulis, D., et al., Endothelial dysfunction: potential clinical implications. *Minerva Med*, 2010. **101**(4): p. 271-84.
13. Schachinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1899-906.
14. Zeiher, A.M., et al., Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*, 1995. **91**(9): p. 2345-52.
15. Gallo, D., et al., Segment-specific associations between local haemodynamic and imaging markers of early atherosclerosis at the carotid artery: an in vivo human study. *J R Soc Interface*, 2018. **15**(147).
16. Ludmer, P.L., et al., Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1986. **315**(17): p. 1046-51.
17. Alimohammadi, M., et al., A multiscale modelling approach to understand atherosclerosis formation: A patient-specific case study in the aortic bifurcation. *Proc Inst Mech Eng H*, 2017. **231**(5): p. 378-390.

18. Vavuranakis, M., et al., Statins in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*, 2017.
19. Oikonomou, E., et al., Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Evidence Based Medicine. Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4519-4536.
20. Pinelli, A., et al., Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction. *In Vivo*, 2012. **26**(6): p. 1021-5.
21. Siama, K., et al., Stable angina pectoris: current medical treatment. *Curr Pharm Des*, 2013. **19**(9): p. 1569-80.
22. Sorrentino, S., et al., Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function. *Eur J Cell Biol*, 2015. **94**(3-4): p. 129-38.
23. Li, Z., et al., Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(12): p. 2341-9.
24. Rao, A.K., Inherited platelet function disorders: overview and disorders of granules, secretion, and signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013. **27**(3): p. 585-611.
25. Tousoulis, D., et al., Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(8): p. 667-76.
26. Kokkou, E., et al., The impact of dietary flavonoid supplementation on smoking-induced inflammatory process and fibrinolytic impairment. *Atherosclerosis*, 2016. **251**: p. 266-272.
27. Papapanagiotou, A., et al., The Role of Platelets in Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4493-4505.
28. Briasoulis, A., et al., P2Y12 Receptor Antagonists: Which One to Choose? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(29): p. 4568-4576.
29. Strydom, H.C., et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
30. Larsen, S.B., et al., The influence of low-grade inflammation on platelets in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*, 2015. **114**(3): p. 519-29.
31. Yuan, S., et al., The Molecular Mechanism of P2Y1 Receptor Activation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016. **55**(35): p. 10331-5.
32. Cattaneo, M., P2Y12 receptors: structure and function. *J Thromb Haemost*, 2015. **13 Suppl 1**: p. S10-6.
33. Erbel, C., et al., CXCL4 Plasma Levels Are Not Associated with the Extent of Coronary Artery Disease or with Coronary Plaque Morphology. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0141693.
34. Badrnya, S., et al., Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(3): p. 571-80.
35. Capitanio, A.M., et al., Interaction of platelet factor 4 with human platelets. *Biochim Biophys Acta*, 1985. **839**(2): p. 161-73.

36. Wykrzykowska, J.J., et al., Differential protein biomarker expression and their time-course in patients with a spectrum of stable and unstable coronary syndromes in the Integrated Biomarker and Imaging Study-1 (IBIS-1). *Int J Cardiol*, 2011. **149**(1): p. 10-6.
37. Amelirad, A., et al., Signaling Pathways of Receptors Involved in Platelet Activation and Shedding of These Receptors in Stored Platelets. *Adv Pharm Bull*, 2019. **9**(1): p. 38-47.
38. Jin, R., et al., Platelet CD40 Mediates Leukocyte Recruitment and Neointima Formation after Arterial Denudation Injury in Atherosclerosis-Prone Mice. *Am J Pathol*, 2018. **188**(1): p. 252-263.
39. Schmidt, R., et al., Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) is a novel receptor on platelets, activates platelets, and augments nuclear factor kappaB-dependent inflammation in monocytes. *Circ Res*, 2008. **102**(3): p. 302-9.
40. Gerdes, N., et al., Platelet CD40 Exacerbates Atherosclerosis by Transcellular Activation of Endothelial Cells and Leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016. **36**(3): p. 482-90.
41. Elia, E., et al., Update on pathological platelet activation in coronary thrombosis. *J Cell Physiol*, 2019. **234**(3): p. 2121-2133.
42. Joseph, J., et al., Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2018. **25**(2): p. 509-515.
43. Koltowski, L., et al., Guided de-escalation of DAPT in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with BVS implantation: a post-hoc analysis from the randomized TROPICAL-ACS trial. *J Thromb Thrombolysis*, 2019. **47**(3): p. 427-435.
44. Galper, B.Z., et al., Cost-effectiveness analysis of short-duration dual antiplatelet therapy with newer drug-eluting stent platforms versus longer-duration dual antiplatelet therapy with a second-generation drug-eluting stent in elective percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*, 2019. **30**(3): p. 177-182.
45. Umar, A., et al., Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. *Semin Oncol*, 2016. **43**(1): p. 65-77.
46. Tousoulis, D., G. Siasos, and C. Stefanadis, Aspirin resistance: what the cardiologist needs to know? *Int J Cardiol*, 2009. **132**(2): p. 153-6.
47. Jayakumar, T., et al., The pharmacodynamics of antiplatelet compounds in thrombosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016.
48. Chandrasekharan, N.V., et al., COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(21): p. 13926-31.
49. Spangler, R.S., Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum*, 1996. **26**(1): p. 435-46.
50. Alvarez-Soria, M.A., et al., Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(8): p. 998-1005.

51. Salinas, G., et al., The cyclooxygenase 2 (COX-2) story: it's time to explain, not inflame. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007. **12**(2): p. 98-111.
52. Roth, G.J. and P.W. Majerus, The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest*, 1975. **56**(3): p. 624-32.
53. Lucido, M.J., et al., Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. *Biochemistry*, 2016. **55**(8): p. 1226-38.
54. Santilli, F., et al., Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin "resistance". *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(8): p. 667-77.
55. Doroszko, A., et al., Endothelial dysfunction in young healthy men is associated with aspirin resistance. *Vascul Pharmacol*, 2015. **67-69**: p. 30-7.
56. Eickmeier, O., et al., Aspirin-triggered resolvins D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol*, 2013. **6**(2): p. 256-66.
57. Herova, M., et al., Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation. *Atherosclerosis*, 2014. **235**(2): p. 256-62.
58. Davis, B.H., et al., Between a rock and a hard place: a high-risk patient with resistance to multiple P2Y₁₂ antagonists. *Pharmacogenomics*, 2019. **20**(7): p. 475-481.
59. Chyrchel, B., et al., Platelet Reactivity And Circulating Platelet-Derived Microvesicles Are Differently Affected By P2Y₁₂ Receptor Antagonists. *Int J Med Sci*, 2019. **16**(2): p. 264-275.
60. Clarke, T.A. and L.A. Waskell, The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos*, 2003. **31**(1): p. 53-9.
61. Caplain, H., et al., Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost*, 1999. **25 Suppl 2**: p. 25-8.
62. Bouman, H.J., et al., Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med*, 2011. **17**(1): p. 110-6.
63. Jarrar, M., et al., Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy. *Mol Biol Rep*, 2016. **43**(6): p. 473-84.
64. Schror, K., Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med*, 1998. **3**(3): p. 247-51.
65. Gurbel, P.A. and U.S. Tantry, Clopidogrel resistance? *Thromb Res*, 2007. **120**(3): p. 311-21.
66. Siasos, G., D. Tousoulis, and C. Stefanadis, Multiple mechanisms affect the clopidogrel response. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(10): p. 900-1; author reply 901.
67. Tousoulis, D., et al., The role of the cytochrome P450 polymorphisms in clopidogrel efficacy and clinical utility. *Curr Med Chem*, 2011. **18**(3): p. 427-38.
68. Siasos, G., et al., Genotyping, Platelet Activation, and Cardiovascular Outcome in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Two

- Pieces of the Puzzle of Clopidogrel Resistance. *Cardiology*, 2017. **137**(2): p. 104-113.
69. Siasos, G., et al., Genetics in the Clinical Decision of Antiplatelet Treatment. *Curr Pharm Des*, 2017. **23**(9): p. 1307-1314.
 70. Oberhansli, M., et al., A randomized comparison of platelet reactivity in patients after treatment with various commercial clopidogrel preparations: the CLO-CLO trial. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012. **105**(11): p. 587-92.
 71. Neubauer, H., et al., Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol*, 2009. **98**(9): p. 533-40.
 72. Kim, S.D., et al., Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther*, 2009. **31**(4): p. 793-803.
 73. Rahmani, R., et al., The Incidence of Myocardial Injury after Loading Doses of Clopidogrel versus Prasugrel in the Candidates for Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Crit Pathw Cardiol*, 2018. **17**(2): p. 69-72.
 74. Drug interaction: Opioids and oral P2Y₁₂ platelet inhibitors. *Med Lett Drugs Ther*, 2019. **61**(1566): p. 31-32.
 75. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
 76. Selhorst, G., et al., Platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor in comparison to clopidogrel: a retrospective pharmacodynamic analysis. *Platelets*, 2019. **30**(3): p. 341-347.
 77. Zhang, H., et al., Effect of ticagrelor versus prasugrel on platelet reactivity: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*, 2017. **28**(7): p. 597-604.
 78. Liu, X., et al., Ticagrelor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury possibly through downregulating galectin-3 expression in the infarct area of rats. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. **84**(6): p. 1180-1186.
 79. Fonseca, F.A.H., et al., Effects of four antiplatelet/statin combined strategies on immune and inflammatory responses in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy: Design and rationale of the B and T Types of Lymphocytes Evaluation in Acute Myocardial Infarction (BATTLE-AMI) study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017. **18**(1): p. 601.
 80. Gutierrez, J.A., et al., The effect of cangrelor and access site on ischaemic and bleeding events: insights from CHAMPION PHOENIX. *Eur Heart J*, 2016. **37**(14): p. 1122-30.
 81. O'Donoghue, M.L., et al., Efficacy and Safety of Cangrelor in Women Versus Men During Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION PHOENIX) Trial. *Circulation*, 2016. **133**(3): p. 248-55.
 82. Angiolillo, D.J., et al., Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012. **307**(3): p. 265-74.

83. Gurbel, P.A., et al., The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to CYP2C19*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(1): p. 43-53.
84. Bonadei, I., et al., New frontiers in the management of acute coronary syndromes: cangrelor and elinogrel. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2014. **9**(1): p. 22-7.
85. Adams, H.P., Jr., et al., Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*, 2008. **39**(1): p. 87-99.
86. Cotter, G., et al., Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*, 2003. **145**(4): p. 622-7.
87. Scirica, B.M., et al., Drug-induced thrombocytopenia and thrombosis: evidence from patients receiving an oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes- (OPUS-TIMI 16) trial. *J Thromb Thrombolysis*, 2006. **22**(2): p. 95-102.
88. Serebruany, V.L., et al., Effects of roxifiban on platelet aggregation and major receptor expression in patients with coronary artery disease for the Roxifiban Oral Compound Kinetics Evaluation Trial-I (ROCKET-I Platelet Substudy). *Am Heart J*, 2003. **146**(1): p. 91-8.
89. Holmvang, L., et al., A single center, open, randomized study investigating the clinical safety and the endothelial modulating effects of a prostacyclin analog in combination with eptifibatide in patients having undergone primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012. **99**(3-4): p. 87-95.
90. Magnani, G., et al., Efficacy and safety of vorapaxar as approved for clinical use in the United States. *J Am Heart Assoc*, 2015. **4**(3): p. e001505.
91. Pinto, C.A., et al., Personalized benefit-risk assessments combining clinical trial and real-world data provide further insights into which patients may benefit most from therapy: Demonstration for a new oral antiplatelet therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019. **28**(4): p. 443-451.
92. Lei, X., et al., Anfibatide, a novel GPIIb complex antagonist, inhibits platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo in murine models of thrombosis. *Thromb Haemost*, 2014. **111**(2): p. 279-89.
93. Gross, L., et al., LMU Munich: platelet inhibition novel aspects on platelet inhibition and function. *Clin Res Cardiol*, 2018. **107**(Suppl 2): p. 30-39.
94. Muller, O., et al., von Willebrand factor inhibition improves endothelial function in patients with stable angina. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013. **6**(3): p. 364-70.
95. Valgimigli, M., et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery

disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018. **39**(3): p. 213-260.

96. Levine, G.N., et al., 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016. **134**(10): p. e123-55.
97. Sehested, T.S.G., et al., Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2019.
98. Khan, S.U., et al., Meta-analysis of efficacy and safety of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019.
99. Tu, Y., et al., Optimal Antithrombotic Therapy for Patients with STEMI Undergoing PCI at High Risk of Bleeding. *Curr Atheroscler Rep*, 2019. **21**(6): p. 22.
100. Zhu, P., et al., Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets*, 2018: p. 1-7.
101. Schulz-Schupke, S., et al., ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015. **36**(20): p. 1252-63.
102. Colombo, A., et al., Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(20): p. 2086-97.
103. Feres, F., et al., Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013. **310**(23): p. 2510-22.
104. Kim, B.K., et al., A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(15): p. 1340-8.
105. Gwon, H.C., et al., Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012. **125**(3): p. 505-13.
106. Gilard, M., et al., 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(8): p. 777-786.

107. Valgimigli, M., et al., Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012. **125**(16): p. 2015-26.
108. Helft, G., et al., Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*, 2016. **37**(4): p. 365-74.
109. Lee, C.W., et al., Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2014. **129**(3): p. 304-12.
110. Mauri, L., R.W. Yeh, and D.J. Kereiakes, Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2015. **372**(14): p. 1373-4.
111. Collet, J.P., et al., Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*, 2014. **384**(9954): p. 1577-85.
112. Park, S.J., et al., Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2010. **362**(15): p. 1374-82.
113. Giustino, G., et al., Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(13): p. 1298-1310.
114. Navarese, E.P., et al., Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015. **350**: p. h1618.
115. Udell, J.A., et al., Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016. **37**(4): p. 390-9.
116. Elmariah, S., et al., Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015. **385**(9970): p. 792-8.
117. Palmerini, T., et al., Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(11): p. 1092-102.
118. Palmerini, T., et al., Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(23): p. 2496-507.
119. Spencer, F.A., et al., Longer- Versus Shorter-Duration Dual-Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(2): p. 118-26.
120. Giustino, G., et al., Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(17): p. 1851-1864.
121. Lohaus, R., et al., Six Versus Twelve Months Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stenting in Patients With Acute Coronary Syndrome: An ISAR-SAFE Study Subgroup Analysis. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 33054.
122. Perneger, T., SECURITY Did Not Establish Noninferiority. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(21): p. 2359-60.
123. Sawaya, F.J., et al., Short-versus long-term Dual Antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in women versus men: A sex-

- specific patient-level pooled-analysis of six randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **89**(2): p. 178-189.
124. Kubo, T., et al., Comparison of neointimal coverage between everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents: an optical coherence tomography substudy of the RESET (Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting versus Everolimus-eluting stent Trial). *EuroIntervention*, 2015. **11**(5): p. 564-71.
 125. Park, K.W., et al., Safety and efficacy of second-generation everolimus-eluting Xience V stents versus zotarolimus-eluting resolute stents in real-world practice: patient-related and stent-related outcomes from the multicenter prospective EXCELLENT and RESOLUTE-Korea registries. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(5): p. 536-44.
 126. Didier, R., et al., 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: Final Results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(12): p. 1202-1210.
 127. Gargiulo, G., et al., Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial. *Am Heart J*, 2016. **174**: p. 95-102.
 128. Collet, J.P., et al., Clinical Outcome of First- vs Second-Generation DES According to DAPT Duration: Results of ARCTIC-Generation. *Clin Cardiol*, 2016. **39**(4): p. 192-200.
 129. Ellis, S.G., et al., Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015. **373**(20): p. 1905-15.
 130. Cassese, S., et al., Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2016. **387**(10018): p. 537-44.
 131. Qi, J., et al., Safety and efficacy of 6-month versus 12-month dual antiplatelet therapy in patients after implantation of multiple biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting coronary stents: Insight from the I-LOVE-IT 2 trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **89**(S1): p. 555-564.
 132. Sabatine, M.S., et al., Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 2005. **294**(10): p. 1224-32.
 133. Montalescot, G. and A.W. van 't Hof, Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014. **371**(24): p. 2339.
 134. Mehta, S.R., et al., Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001. **358**(9281): p. 527-33.
 135. Yeh, R.W., et al., Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(20): p. 2211-21.

136. Bonaca, M.P., et al., Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015. **372**(19): p. 1791-800.
137. Vranckx, P., et al., Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*, 2018. **392**(10151): p. 940-949.
138. Baber, U., et al., Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: Rationale and design of the TWILIGHT study. *Am Heart J*, 2016. **182**: p. 125-134.
139. Biondi-Zoccai, G., et al., Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2011. **150**(3): p. 325-31.
140. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*, 2013. **382**(9892): p. 605-13.
141. Steg, P.G., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010. **122**(21): p. 2131-41.
142. Montalescot, G., et al., Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. **373**(9665): p. 723-31.
143. Bhatt, D.L., et al., Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006. **354**(16): p. 1706-17.
144. Chen, Z.M., et al., Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. **366**(9497): p. 1607-21.
145. Vranckx, P., et al., Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*, 2016. **12**(10): p. 1239-1245.
146. Silber, S., et al., Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 2014. **35**(29): p. 1949-56.
147. Palmerini, T., et al., Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012. **379**(9824): p. 1393-402.
148. Byrne, R.A., M. Joner, and A. Kastrati, Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, 2015. **36**(47): p. 3320-31.
149. Capodanno, D., et al., ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(23 Pt A): p. 2915-2931.

150. Hermiller, J.B., et al., Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(2): p. 138-47.
151. Siasos, G., D. Moris, and D. Tousoulis, Letter by Siasos et al Regarding Article, "Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease". *Circulation*, 2017. **135**(23): p. e1107-e1108.
152. Kimura, T., et al., Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation*, 2012. **125**(4): p. 584-91.
153. Wenaweser, P., et al., Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(14): p. 1134-40.
154. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
155. Cannon, C.P., et al., Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010. **375**(9711): p. 283-93.
156. Qiu, M., et al., Impact of six versus 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stent implantation after risk stratification with the residual SYNTAX score: Results from a secondary analysis of the I-LOVE-IT 2 trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **89**(S1): p. 565-573.
157. Costa, F., et al., Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(7): p. 741-754.
158. Arahata, M. and H. Asakura, Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. *Clin Interv Aging*, 2018. **13**: p. 1675-1690.
159. Siasos, G., et al., Biomarkers determining cardiovascular risk in patients with kidney disease. *Curr Med Chem*, 2012. **19**(16): p. 2555-71.
160. Mavrakanas, T.A., et al., Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with CKD and Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019.
161. Gargiulo, G., et al., Impact of chronic kidney disease on 2-year clinical outcomes in patients treated with 6-month or 24-month DAPT duration: An analysis from the PRODIGY trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **90**(4): p. E73-E84.
162. Thukkani, A.K., et al., Long-Term Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Related to Prolonging Clopidogrel More Than 12 Months After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(10): p. 1091-101.
163. Meredith, I.T., et al., Diabetes Mellitus and Prevention of Late Myocardial Infarction After Coronary Stenting in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *Circulation*, 2016. **133**(18): p. 1772-82.
164. Bundhun, P.K., C.M. Yanamala, and F. Huang, Should a prolonged duration of dual anti-platelet therapy be recommended to patients with diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention? A systematic review and meta-analysis of 15 studies. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016. **16**(1): p. 161.
165. Tousoulis, D., et al., The impact of CYP2C19 genotype on cardiovascular events and platelet reactivity in patients with coronary

- artery disease receiving clopidogrel. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(2): p. 1594-6.
166. Choi, H., et al., Is a high maintenance dose of clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients? *Int J Clin Pharm*, 2015. **37**(5): p. 758-61.
 167. Bonello, L., et al., Factors associated with the failure of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring to optimize P2Y12-ADP receptor blockade. *Thromb Res*, 2012. **130**(1): p. 70-4.
 168. Trenk, D. and W. Hochholzer, Genetics of platelet inhibitor treatment. *Br J Clin Pharmacol*, 2014. **77**(4): p. 642-53.
 169. Lasker, G.W. and P.D. Raspe, Given name relationships support surname 'genetics': a note and correction. *J Biosoc Sci*, 1992. **24**(1): p. 131-3.
 170. Siasos, G., D. Tousoulis, and C. Stefanadis, CYP2C19 genotype and outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*, 2011. **364**(5): p. 481-2.
 171. Jiang, M. and J.H. You, Cost-effectiveness analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics*, 2016. **17**(7): p. 701-13.
 172. Siasos, G., et al., Clopidogrel response variability is associated with endothelial dysfunction in coronary artery disease patients receiving dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis*, 2015. **242**(1): p. 102-8.
 173. Zeb, I., N. Krim, and J. Bella, Role of CYP2C19 genotype testing in clinical use of clopidogrel: is it really useful? *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018. **16**(5): p. 369-377.
 174. Arnold, S.V., D.J. Cohen, and E.A. Magnuson, Cost-effectiveness of oral antiplatelet agents--current and future perspectives. *Nat Rev Cardiol*, 2011. **8**(10): p. 580-91.
 175. Siasos, G., et al., The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. *Am J Hypertens*, 2009. **22**(6): p. 586-92.
 176. Al Rifai, M., et al., The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 2017. **258**: p. 119-130.
 177. Crimi, G., et al., Cigarette smoking reduces platelet reactivity independently of clopidogrel treatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Platelets*, 2018. **29**(3): p. 309-311.
 178. Bossard, M., et al., Double-Dose Versus Standard-Dose Clopidogrel According to Smoking Status Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(11).
 179. Reed, G.W., et al., Influence of smoking on the antiplatelet effect of clopidogrel differs according to clopidogrel dose: Insights from the GRAVITAS trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **89**(2): p. 190-198.
 180. Yu, Y., et al., Assessment of Early Clopidogrel Therapy Use among Acute Myocardial Infarction Patients in Central-rural China in 2006 and 2011. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2017. **39**(6): p. 779-784.
 181. Zhang, Q., et al., Clopidogrel and ischemic stroke outcomes by smoking status: Smoker's paradox? *J Neurol Sci*, 2017. **373**: p. 41-44.

182. Li, S., S. Barywani, and M. Fu, Relationship between Physical Inactivity and Long-term Outcome in Patients Aged ≥ 80 Years with Acute Coronary Syndrome. *Curr Med Sci*, 2018. **38**(1): p. 64-69.
183. Lundberg Slingsby, M.H., et al., Platelet responses to pharmacological and physiological interventions in middle-aged men with different habitual physical activity levels. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018. **223**(1): p. e13028.
184. Walker, M.E., et al., A Western-Type Dietary Pattern Induces an Atherogenic Gene Expression Profile in the Coronary Arteries of the Ossabaw Pig. *Curr Dev Nutr*, 2019. **3**(5): p. nzz023.
185. Dong, A., et al., Enhanced platelet reactivity and thrombosis in Apoe^{-/-} mice exposed to cigarette smoke is attenuated by P2Y₁₂ antagonism. *Thromb Res*, 2010. **126**(4): p. e312-7.
186. Dogan, A., et al., Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2016. **44**(7): p. 548-553.
187. Bonaccio, M., et al., Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015. **15**(1): p. 18-24.
188. Legrand, D., et al., The STIB score: a simple clinical test to predict clopidogrel resistance. *Acta Cardiol*, 2015. **70**(5): p. 516-21.
189. Karadag, B., Obesity, leptin, and thrombosis: Focus on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2016. **44**(7): p. 543-544.
190. Nardin, M., et al., Body Mass Index and Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel or Ticagrelor. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015. **66**(4): p. 364-70.
191. Deharo, P., et al., Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(24): p. 2560-2570.
192. Jiang, M. and J.H.S. You, Cost-effectiveness analysis of 30-month vs 12-month dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after drug-eluting stents in patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*, 2017. **40**(10): p. 789-796.
193. Costa, F., et al., Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 2017. **389**(10073): p. 1025-1034.
194. Mulukutla, S.R., et al., Benefit of long-term dual anti-platelet therapy in patients treated with drug-eluting stents: from the NHLBI dynamic registry. *Am J Cardiol*, 2013. **111**(4): p. 486-92.
195. Yusuf, S., et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. **345**(7): p. 494-502.
196. Butler, M.J., et al., The effect of intended duration of clopidogrel use on early and late mortality and major adverse cardiac events in patients with drug-eluting stents. *Am Heart J*, 2009. **157**(5): p. 899-907.
197. Eisenstein, E.L., et al., Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007. **297**(2): p. 159-68.

198. Mauri, L., et al., Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2155-66.
199. Abu-Assi, E., et al., Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention*, 2018. **13**(16): p. 1914-1922.
200. Moalem, K., et al., Incidence, predictors, and outcomes of DAPT disruption due to non-compliance vs. bleeding after PCI: insights from the PARIS Registry. *Clin Res Cardiol*, 2019. **108**(6): p. 643-650.
201. Biscaglia, S., et al., A counseling program on nuisance bleeding improves quality of life in patients on dual antiplatelet therapy: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 2017. **12**(8): p. e0182124.
202. Vaduganathan, M., et al., Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*, 2016. **129**(9): p. 1002-5.
203. Cowper, P.A., et al., Economic effects of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(3): p. 369-76.
204. Wisloff, T., T. Ringerike, and M. Klemp, in *A Systematic Review and Economic Evaluation of Prasugrel Compared to Clopidogrel After PCI*. 2011: Oslo, Norway.
205. Greenhalgh, J., et al., Prasugrel (Efient(R)) with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of TA182): systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*, 2015. **19**(29): p. 1-130.
206. Wisloff, T. and D. Atar, Cost-effectiveness of antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2016. **2**(1): p. 52-57.