

Π ε ρ ι ε χ ό μ ε ν α

Αντί Προλόγου

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Ασπιρίνη

Τριφλουζάλη

Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12

Κλοπιδογρέλη

Γενόσημες μορφές κλοπιδογρέλης

Πρασουγρέλη

Τικαγρελόρη

Αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Αντίσταση στην ασπιρίνη

Αντίσταση στην κλοπιδογρέλη

Αλληλεπίδραση κλοπιδογρέλης με άλλα φάρμακα

Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών

Διπυριδαμόλη, Σιλοσταζόλη

Ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα υπό διερεύνηση

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1

Νεώτεροι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12

Καγρελόρη

Ελινογρέλη

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή πρόληψη της αθηροθρόμβωσης

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με πρωτογενή PCI

Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία επαναιμάτωσης

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Ασπιρίνη

Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12

Κλοπιδογρέλη

Πρασουγρέλη

Τικαγρελόρη

Διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από εμφύτευση stent

Χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa

Προγραμματισμένη PCI μετά από φόρτιση με 600 mg κλοπιδογρέλης

Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς
ανάσπαση του διαστήματος ST
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με
ανάσπαση του διαστήματος ST

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε σταθερή στεφανιαία
νόσο**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε εμφύτευση
συσκευών σύγκλισης κολποκοιλιακών
ελλειμμάτων και σε συσκευές διαδερμικής
εμφύτευσης καρδιακών προσθετικών
βαλβίδων**

Συσκευές σύγκλισης

Εμφύτευση αορτικής βιοπροσθετικής βαλβίδας

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και
ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, εμφυτεύσιμοι
βηματοδότες και απινιδωτές**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε οξύ ή παλαιό
αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα κατά την οξεία
φάση της νόσου**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στη χρόνια φάση
ισχαιμικών ΑΕΕ**

Ασπιρίνη

Κλοπιδογρέλη

Διπυριδαμόλη-Ασπιρίνη

Τριφλουζάλη

**Αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή
νόσο και την αποφρακτική νόσο των
καρωτίδων**

Περιφερική αρτηριακή νόσος

Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε κολπική μαρμαρυγή

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και μη
καρδιοχειρουργική επέμβαση**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και επισκληρίδιος ή
ραχιαία αναισθησία**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και καρδιοχειρουργική
επέμβαση**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με χρόνια
νεφρική νόσο**

**Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών
φαρμάκων σε ασθενείς με κολπική
μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε τοποθέτηση
stent**

**Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με
σακχαρώδη διαβήτη**

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με
καρδιακή ανεπάρκεια**

**Αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου σε
ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή**

Σύνοψη κατευθυντήριων οδηγιών

Βιβλιογραφία



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

**ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ
ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
14-16 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2013
THE MET HOTEL
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

WWW.HCS.GR



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Πρόεδρος: Γ. Παρχαοίδης
Ποταμιάνου 6, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210 72 58 007, Fax: 210 72 26 139
www.hcs.gr • e-mail: ophcs@hcs.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Π.Ε. ΒΑΡΔΑΣ, MD, PhD
Ηράκλειο, Ελλάδα
Χ.Ι. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα

ΒΟΗΘΟΙ ΔΙΕΥΘΥΝΤΩΝ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. ΑΓΓΕΛΗ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Σ. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Ε. ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Χ. ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Ε. ΔΕΛΗΑΡΓΥΡΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Η. ΜΑΥΡΑΚΗΣ, MD
Ηράκλειο, Ελλάδα
Δ. ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Κ. ΤΣΙΟΥΦΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μ. ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ, MD
Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
Ε. ΚΡΑΝΙΑ, PhD
Συνταξινάτι, Η.Π.Α.
Α.Σ. ΜΑΝΩΛΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Δ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ, MD
Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
Χ. ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα
Π. ΝΙΧΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ, MD
Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
Γ. ΣΑΡΡΗΣ, MD
Αθήνα, Ελλάδα

ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

Δ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ, MSc
Αθήνα, Ελλάδα
Γ. ΧΛΟΥΒΕΡΑΚΗΣ, MSc
Ηράκλειο, Ελλάδα

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Δ. ΤΣΕΚΟΥΡΑ, MD
Αθήνα, Ελλάδα

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

J.P. Bassand Besançon, France	K. Fox London, UK	C. Pappone Milan, Italy
A. Battler Petah-Tikva, Israel	S. Furman New York, USA	F. Pinto Lisbon, Portugal
D. Benditt Minneapolis, USA	H. Gavras Boston, USA	P.A. Poole-Wilson London, UK
G. Breithardt Munster, Germany	B. Grubb Toledo, USA	S. Priori Pavia, Italy
M. Brignole Lavagna, Italy	R. Hall London, UK	E. Prystowsky Indianapolis, USA
D. Brutsaert Antwerp, Belgium	J. Jalife Syracuse, USA	M. Rosen New York, USA
P. Camici London, UK	L. Kappenberger Lausanne, Switzerland	L. Rydén Stockholm, Sweden
S.A. Chen Taipei, Taiwan	R. Kenny Newcastle-upon-Tyne, UK	S. Saksena New Jersey, USA
A. Colombo Milan, Italy	P. Kokkinos Washington DC, USA	P. Schwartz Pavia, Italy
J. Coromilas New York, USA	M. Komajda Paris, France	U. Sechtem Stuttgart, Germany
F. Cosio Madrid, Spain	J. Kostis New Brunswick, USA	P.A. Serruys Rotterdam, Netherlands
H. Crijns Maastricht, Netherlands	K.-H. Kuck Hamburg, Germany	K. Sipido Leuven, Belgium
J.C. Daubert Rennes, France	C.P. Lau Hong Kong, China	R. Sutton London, UK
H. Drexler Hannover, Germany	C. Linde Stockholm, Sweden	M. Tendera Katowice, Poland
H. Ector Leuven, Belgium	B. Lüderitz Bonn, Germany	A. Vahanian Paris, France
Ç. Erol Ankara, Turkey	T. Lüscher Zurich, Switzerland	F. Van de Werf Leuven, Belgium
J. Farré Madrid, Spain	W. MacKenna London, UK	H. Wellens Maastricht, Netherlands
R. Ferrari Ferrara, Italy	A. Oto Ankara, Turkey	V. Zannis Boston, USA

ΗΗΕ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Γ. ΠΑΡΧΑΡΙΔΗΣ

Ταμίας

Γ. ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ

Αντιπρόεδρος

Ι. ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ

Σύμβουλοι

Ι. ΒΛΑΣΕΡΟΣ

Ι. ΚΑΝΑΚΗΣ

Ι. ΜΑΤΣΑΚΑΣ

Γ. ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ

τ. Πρόεδρος

Βλ. Ν. ΠΥΡΓΑΚΗΣ

Εκπρόσωπος

Ειδικευομένων

Γ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

Γραμματέας

Κ. ΤΣΙΟΥΦΗΣ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ACS: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome)

ADP : Διφωσφορική Αδενοσίνη (Adenosine Diphosphate)

AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

AF: Κολπική Μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation)

AMI: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction)

ANK: Αποφρακτική Νόσος Καρωτίδων

BMS: Γυμνό Μεταλλικό Stent (Bare Metal Stent)

CABG: Επέμβαση Αορτοστεφανιαίας Παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting)

CAD: Στεφανιαία Νόσος (Coronary Artery Disease)

c-AMP: Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη (cyclic- Adenosine Monophosphate)

c-GMP: Κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη (cyclic- Guanosine Monophosphate)

CKD: Χρόνια Νεφρική Νόσος (Chronic Kidney Disease)

COX: Κυκλοξυγονάση

CYP450: Κυτόχρωμα P450

DES: Φαρμακευτικά Επικαλυμμένο Stent (Drug Eluting Stent)

EPCs: Ενδοθηλιακά Πρόδρομα Κύτταρα (Endothelial Progenitor Cells)

ΗΦΜ: Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη

GPIIb/IIIa: Γλυκοπρωτεϊνικός Υποδοχέας IIb/IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa)

LTA: Συσσωρευομετρία Οπτικής Διαπερατότητας (Light Transmittance Aggregometry)

LMWH: Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (Low Molecular Weight Heparin)

Non-STEMI: Έμφραγμα Μυοκαρδίου Χωρίς Ανάσπαση του Διαστήματος ST (non-ST segment Elevation Myocardial Infarction)

PAD: Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (Peripheral Arterial Disease)

PAR: Υποδοχέας Ενεργοποιούμενος από Πρωτεάσες (Protease-Activated Receptor)

PCI: Διαδερμική Στεφανιαία Επέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention)

PG: Προσταγλανδίνη

PGI₂: Προστακυκλίνη (Prostaglandin I₂, PGI₂)

PON-1: Παραοξονάση-1 (Paraoxonase-1)

PPIs: Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors)

STEMI: Έμφραγμα Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του Διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction)

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

TF: Ιστικός Παράγοντας (Tissue Factor)

TXA₂: Θρομβοξάνιο Α₂

TxB₂: Θρομβοξάνιο Β₂

UA: Ασταθής Στηθάγχη (Unstable Angina)

VASP: Αγγειοδιασταλτική Φωσφοπρωτεΐνη (VAsodilator Stimulated Phosphoprotein)

vWF: Παράγοντας von Willebrand (von Willebrand Factor)

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ¹, ΚΑΛΛΙΡΡΟΗ Ι. ΚΑΛΑΝΤΖΗ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ², ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ³,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ⁴, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. ΒΕΜΜΟΣ⁵, ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΓΕΡΟΤΖΙΑΦΑΣ⁶, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΓΚΟΥΜΑΣ⁷,
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΡΑΣΟΠΟΥΛΟΣ⁸, ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΟΜΠΟΤΗΣ¹⁰,
ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΠΑΤΣΙΛΙΝΑΚΟΣ¹¹, ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΠΑΥΛΙΔΗΣ¹², ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ¹³, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΙΧΤΕΡ⁷,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΑΚΟΣ¹⁴, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΕΛΛΟΣ¹⁵, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΡΑΤΟΣ³, ΠΕΤΡΟΣ Γ. ΤΖΙΜΑΣ¹,
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ¹⁶

¹Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ²Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, ³Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερζίκος Ντυνάν, Αθήνα, ⁴Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ⁵ΓΝ Αλεξάνδρα, Αθήνα, ⁶Faculty of Medicine, University Pierre et Marie Curie, Paris, ⁷Καρδιολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα, ⁸Καρδιοχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Αγ. Λουκάς, Θεσσαλονίκη, ⁹Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, ¹⁰Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Κωνσταντοπούλειο, Αθήνα, ¹¹Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, ¹²Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Υγεία, Αθήνα, ¹³Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Κωνσταντοπούλειο, Αθήνα, ¹⁴Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ¹⁵Department of Cardiology, Centre of Internal Medicine III, Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, ¹⁶Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης-Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Αλληλογραφία: Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα. Τηλ. 26510-08365, Fax 26510-08785, E-mail. atselep@uoi.gr

Αντί Προλόγου

Είναι γνωστό ότι η γνώση και η χρήση των κατευθυντήριων οδηγιών έχει ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση-πρόληψη, διάγνωση, και θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η διάδοση αυτής της γνώσης στους γιατρούς που ασχολούνται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελεί σημαντικό μέλημα των επιστημονικών ενώσεων, όπως η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, οι οποίες προτρέπουν, ενθαρρύνουν, σχεδιάζουν και υλοποιούν τέτοιες διαδικασίες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποκαθιστούν τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση-κατάρτιση και πρέπει να εξατομικεύονται κατά την παροχή ιατρικών υπηρεσιών καθώς αποτελούν μόνο ένα κείμενο γενικών αρχών.

Το παρόν κείμενο των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου συνοψίζει και κωδικοποιεί τη συζήτηση που έγινε μεταξύ Ελλήνων Επιστημόνων, ειδικών στο θέμα αυτό, στα πλαίσια των Διεθνών Συνεδρίων ALPIC2010 και ALPIC2012 (Advanced Learning on Platelets International Course) που διεξήχθησαν υπό την αιγίδα της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Επιπρόσθετα, για τη σύνταξη των οδηγιών αυτών, η ομάδα των Ειδικών μελέτησε, ανέλυσε και επεξεργάστηκε το σύνολο της βιβλιογραφίας που αναφέρεται στο θέμα αυτό αλλά αποφεύγει, για ευνόητους λόγους, την αναφορά σε παρωχημένες-ιστορικές οδηγίες χρησιμοποιώντας μόνο αυτές που θεμελιώνουν και καθιστούν σήμερα επίκαιρες αυτές τις οδηγίες. Στις κατευθυντήριες οδηγίες δίνονται

απαντήσεις σε ερωτήματα που αφορούν στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπως τίθενται στην καθημερινή κλινική πράξη, τα οποία δεν απαντώνται άμεσα από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων έγινε εκτενής ανάλυση του συνόλου των βιβλιογραφικών δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε η επιστημονική λογική καθώς και η εμπειρία των Ειδικών Επιστημόνων που συνυπογράφουν το παρόν κείμενο. Για τη σύνταξη του κειμένου ελήφθησαν υπόψη οι Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας καθώς και της 1ης Ελληνικής Συμφωνίας Ειδικών που δημοσιεύτηκαν στην Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση το 2006¹, ενώ παράλληλα καταβλήθηκε κάθε δυνατή προσπάθεια το κείμενο να προσαρμοστεί και να πληροί τους περισσότερους όρους που έχει θεσπίσει το διεθνές δίκτυο για τη συγγραφή κατευθυντήριων οδηγιών. Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες ενσωματώνουν τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα ως προς τη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην Ελλάδα με σκοπό να βοηθήσουν όσο το δυνατόν περισσότερο τον Έλληνα γιατρό στην επίτευξη του σύνθετου έργου που είναι η πρόληψη και η θεραπευτική αντιμετώπιση της αθηροθρόμβωσης. Η παρούσα δραστηριότητα βρίσκεται υπό την αιγίδα της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας με ομόφωνη απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου.

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στις σύγχρονες κοινωνίες. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης περισσότερο από 1,9 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, που αντιστοιχούν περίπου σε 42% των συνολικών θανάτων.²

Η αθηροθρόμβωση αποτελεί τον κύριο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της καρδιαγγειακής νόσου. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων, διαφόρων συστατικών της αθηρωματικής πλάκας και

παραγόντων πήξης, που επάγονται κατά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, αποτελούν τον κύριο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό των οξείων ισχαιμικών επεισοδίων [οξεία στεφανιαία σύνδρομα (Acute Coronary Syndromes, ACS), ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Artery Disease, PAD)].³ Η λύση της συνέχειας του ενδοθηλίου που μπορεί να συμβεί είτε αυτόματα κατά τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας, είτε ιατρογενώς κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας επέμβασης (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση στον ενδαγγειακό χώρο συστατικών της υπεν-

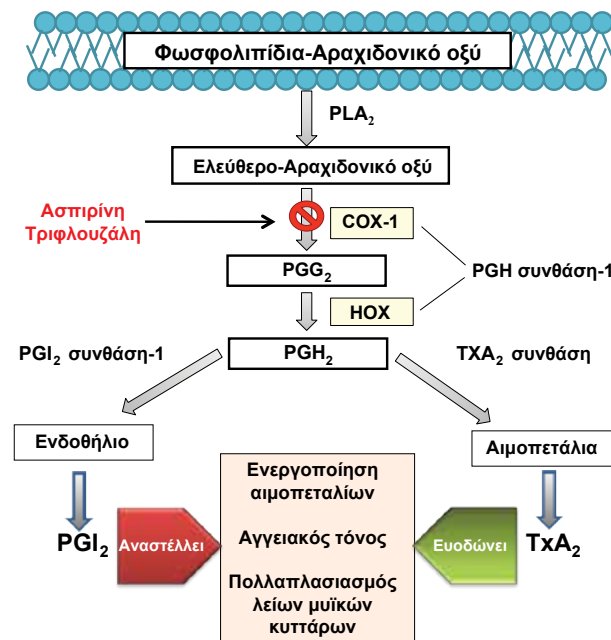
δοθλιακής στιβάδας, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF) και το κολαγόνο. Οι πρωτεΐνες αυτές αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, GPIIb-GPIX-GPV (για τον vWF) και GPVI-FcRγ καθώς και της ιντεγκρίνης $\alpha 2\beta 1$ (για το κολαγόνο) με αποτέλεσμα την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα σημεία απώλειας της συνέχειας του ενδοθηλίου.⁴ Η προσκόλληση επάγει με τη σειρά της την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη ενδοκυττάρων μεταβολικών οδών στα αιμοπετάλια οδηγώντας στην ενεργοποίησή τους. Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η συσσώρευσή τους διαμέσου γεφυρών ινωδογόνου, το οποίο προσδένεται παρουσία Ca^{2+} στον ενεργοποιημένο αιμοπεταλιακό γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα-ιντεγκρίνη IIb/IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa). Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν βιολογικά δραστικούς παράγοντες όπως χημειοκίνες, κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες καθώς και διεγέρτες των ίδιων των κυττάρων αυτών, όπως διφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Diphosphate, ADP), θρομβίνη, θρομβοξάνιο A_2 (TxA_2), σεροτονίνη, κλπ οι οποίοι ενισχύουν ακόμα περισσότερο την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και συσσώρευση. Κάποιοι από τους βιοδραστικούς αυτούς παράγοντες είναι αποθηκευμένοι σε ενδοκυττάρια κοκκία (P-σελεκτίνη, ADP, κ.λπ.), ενώ άλλοι όπως το TxA_2 σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης.^{5,6}

Η έκθεση προσηπτικών αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων στην κυτταρική μεμβράνη των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και η παράλληλη έκκριση προσηπτικών παραγόντων (π.χ. παράγοντας V) που είναι αποθηκευμένοι στα αιμοπεταλιακά κοκκία, μεγιστοποιούν τη διαδικασία της γένεσης θρομβίνης που έχει ήδη πυροδοτηθεί από τη έκθεση ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) στον ενδαγγειακό χώρο κατά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η οποία αποτελεί τον ισχυρότερο αγωνιστή των αιμοπεταλίων, εξηγεί, τουλάχιστον μερικώς, τόσο την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που βρίσκονται σε αντιαμοπεταλιακή αγωγή όσο και την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο.⁵

Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει το ADP, το οποίο ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια συνδεδεμένο στους πουρινεργικούς υποδοχείς P2Y1 και P2Y12 της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Οι υποδοχείς αυτοί δρουν συνεργικά στην ενεργοποίηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η

ενεργοποίηση του P2Y1 έχει ως συνέπεια την αρχική αναστρέψιμη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ η ενεργοποίηση του P2Y12 οδηγεί στην παρατεινόμενη ενεργοποίηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει επίσης την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης διαμέσου της δράσης μιας κυτοσολικής φωσφολιπάσης A_2 . Στα αιμοπετάλια το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται προς τις προσταγλανδίνες (PG) G_2/H_2 με τη δράση του ενζύμου συνθάση-1 της PGH το οποίο έχει δύο καταλυτικές δράσεις, τη δράση κυκλοξυγονάσης-1 (COX-1) που οδηγεί στο σχηματισμό της PGG_2 και τη δράση υδροξυπεροξειδάσης που μετατρέπει την PGG_2 σε PGH_2 , από την οποία στη συνέχεια σχηματίζεται το TxA_2 με τη δράση του ενζύμου συνθάση του TxA_2 .^{8,9} Το TxA_2 ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια διαμέσου ειδικών μεμβρανικών υποδοχέων (Thromboxane and Prostaglandin endoperoxide PGG_2 - PGH_2 receptors; TP), ενώ παράλληλα ασκεί διάφορες προφλεγμονώδεις δράσεις σε κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος. Αντίθετα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται προς προστακυκλίνη (prostaglandin I_2 , PGI_2) με τη δράση του ενζύμου συνθάση της PGI_2 (Εικόνα 1).^{8,9}



Εικόνα 1. Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος και επίδραση των αναστολέων της κυκλοξυγονάσης-1. Συντμήσεις: PLA₂; Φωσφολιπάση A_2 , COX-1; κυκλοξυγονάση-1, PGG_2 ; προσταγλανδίνη G_2 , PGH_2 ; προσταγλανδίνη H_2 , HOX; υδροξυπεροξειδάση, TxA_2 ; θρομβοξάνιο A_2 , PGI_2 ; προσταγλανδίνη A_2 .

Εκτός από τη θρόμβωση, τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη φλεγμονή, στην αγγειογένεση καθώς και στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας, διαμέσου πολύπλοκων μηχανισμών και αλληλεπιδράσεων με το ενδοθήλιο, τα λευκοκύτταρα καθώς και τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα (Endothelial Progenitor Cells, EPCs). Σημαντικό ρόλο τις αλληλεπιδράσεις αυτές διαδραματίζουν διάφορες κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικοί παράγοντες που βρίσκονται αποθηκευμένοι σε κοκκία και εκκρίνονται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.^{10,11,12} Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι προφανής ο ρόλος και η σημασία της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς με αθηροθρόμβωση αλλά και η ανάγκη της σε βάθος γνώσης των μηχανισμών δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Η αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι δυνατόν να τροποποιήσει όλες τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες στις οποίες αυτά συμμετέχουν. Πράγματι, η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες που έγιναν τις τελευταίες δεκαετίες. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή αφού θα πρέπει να διατηρηθεί μια κρίσιμη και λεπτή ισορροπία μεταξύ της αντιθρομβωτικής δράσης και του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Ένα ιδανικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο θα πρέπει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά.

1. Προβλέψιμο φαρμακοδυναμικό προφίλ ώστε να μη χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση.
2. Ταχεία έναρξη και παύση της δράσης.
3. Ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση και παράλληλα μικρό αιμορραγικό κίνδυνο.
4. Εύκολη χορήγηση.
5. Ελάχιστες κατά το δυνατόν αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα.
6. Χαμηλό κόστος.

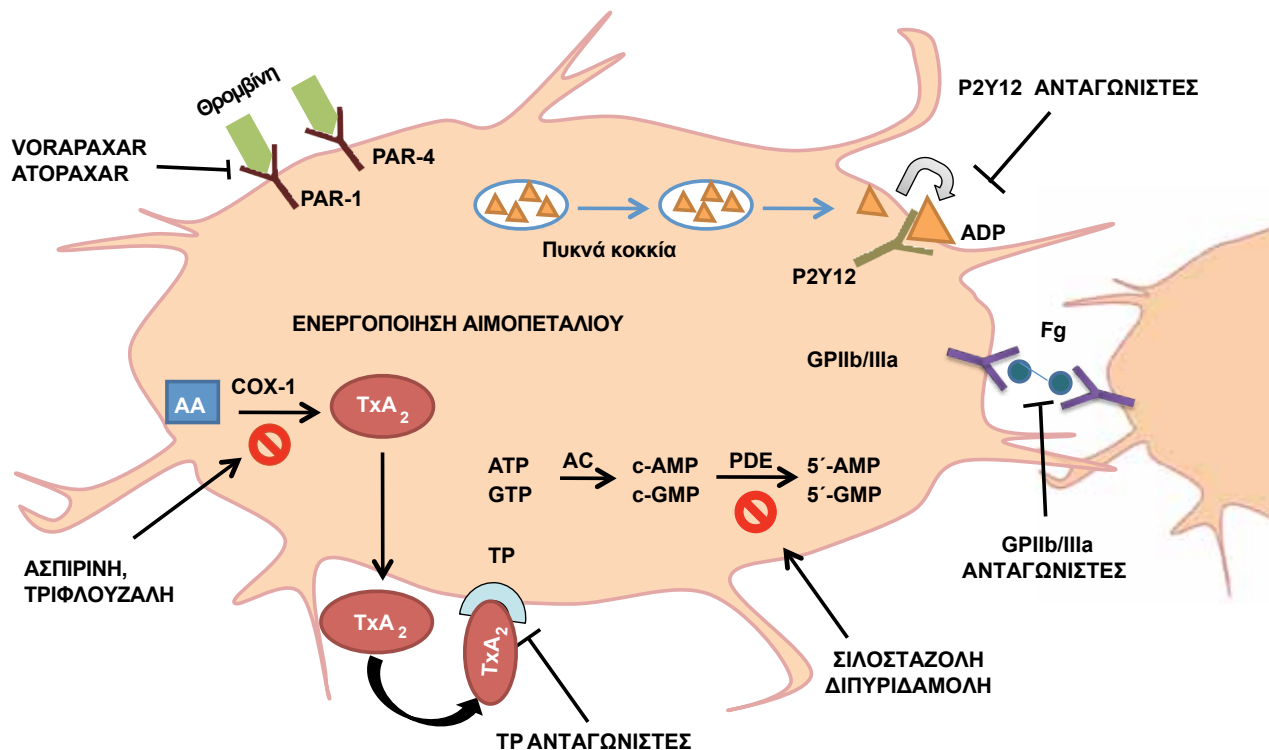
Για λόγους ασφάλειας, ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο με ταχεία παύση δράσης είναι προτιμότερο από ένα αντίστοιχο φάρμακο μακράς διάρκειας δράσης. Παρόλα αυτά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η χρήση φαρμάκου με μεγάλη διάρκεια δράσης μπορεί, τουλάχιστον θεωρητικά, να ελαχιστοποιήσει τις αρνητικές συνέπειες μιας ελλιπούς συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμο-

ποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη ή βρίσκονται υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες καθώς και οι μηχανισμοί δράσης τους παρουσιάζονται παρακάτω (Εικόνα 2).

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) απορροφάται ταχέως από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα φθάνει στο μέγιστο 30-40 min μετά την πρόσληψη και η αντιαιμοπεταλιακή της δράση είναι έκδηλη 1h μετά την πρόσληψη (Πίνακας 1). Στην περίπτωση των εντεροδιαλυτών δισκίων η συγκέντρωση της ασπιρίνης στο πλάσμα φθάνει στο μέγιστο 3-4h μετά την πρόσληψη με αντίστοιχη καθυστέρηση της εκδήλωσης της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης. Ο χρόνος ημιζώης του φαρμάκου στο αίμα είναι μικρός (15-30 min) εξαιτίας της ταχείας υδρόλυσης του από εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου, του ήπατος και του αίματος.¹³ Για το λόγο αυτό η αντιαιμοπεταλιακή δράση του φαρμάκου αφορά κυρίως τα αιμοπετάλια της πυλαίας κυκλοφορίας. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση ασπιρίνης σε ασθενείς με αθηροθρόμβωση (75 με 325 mg) είναι 3 με 10 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την ελάχιστη δόση που απαιτείται για την πλήρη αναστολή της COX-1 (20 με 30 mg). Η διαφορά αυτή εξηγεί την ελάχιστη διαφοροποίηση της απόκρισης στην ασπιρίνη η οποία παρατηρείται μεταξύ των ασθενών. Ο κύριος μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης, στις δόσεις που χορηγείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αφορά τη μη αντιστρεπτή αναστολή της COX-1 με ακετυλίωση της υδροξυλομάδας της σερίνης-529 του καταλυτικού της κέντρου.⁸ Αυτό οδηγεί στην αναστολή της δέσμευσης του αραχιδονικού οξέος στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου, με αποτέλεσμα την αναστολή σχηματισμού του TxA₂ και συνεπώς την αναστολή ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων διαμέσου των TP υποδοχέων (Εικόνα 1). Για την αποτελεσματική αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη είναι απαραίτητο να ανασταλεί η παραγωγή TxA₂ σε ποσοστό >90%. Στους περισσότερους ασθενείς η δόση της ασπιρίνης που απαιτείται για την επίτευξη του παραπάνω στόχου είναι ως και 30 mg ημερησίως, ενώ δεν παρατηρείται μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης εάν η δόση της αυξηθεί περισσότερο από 80-100 mg ημερησίως.^{14,15} Η ασπιρίνη σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει το ένζυμο κυκλοξυγονάση-2 (COX-2) με αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιφλεγμονώδους δράσης. Επίσης, σε υψηλές συγκεντρώσεις δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα



Εικόνα 2. Σημεία δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ή είναι υπό διερεύνηση. Συντμήσεις: AA; Αραχιδονικό οξύ, ATP; τριφωσφορική αδενοσίνη, ADP; διφωσφορική αδενοσίνη, c-AMP; Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, c-GMP; Κυκλική μονοφωσφορική γουανουσίνη, TP; thromboxane and prostaglandin endoperoxide receptor, COX-1; Κυκλοξυγονάση-1, GPIIb/IIIa; Γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας IIb/IIIa, PAR; Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από πρωτεάσες, TXA₂; θρομβοξάνιο A₂ Fg; ινωδογόνο, PDE; φωσφοδιεστεράση.

όπου αναστέλλει κυρίως την COX-1 και σε μικρότερο βαθμό την COX-2 προκαλώντας ελάττωση της σύνθεσης της PGI₂, η οποία έχει σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση, αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από πολλούς διεγέρτες των αιμοπεταλίων (θρομβίνη, κολλαγόνο, ADP).¹⁶ Όταν τα αιμοπετάλια εκτεθούν στην ασπιρίνη, η COX-1 απενεργοποιείται και παραμένει ανενεργή καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή 7 έως 10 μέρες αφού τα κύτταρα αυτά είναι απύρνα και αδυνατούν να συνθέσουν νέα ενεργό COX-1. Για το λόγο αυτό η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση ασπιρίνης επέρχεται μόνο με την παραγωγή από το μυελό των οστών νέων αιμοπεταλίων. Περίπου 10% των αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας ανανεώνονται κάθε 24ωρο, και επομένως έως και το 30% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων είναι δυνατό να εμφανίζουν ενεργό COX-1 και φυσιολογική παραγωγή TxA₂ μετά από 48ωρη διακοπή της χορήγησης της ασπιρίνης. Για το λόγο αυτό η χορήγηση ασπιρίνης σε καθημερινή βάση πρέπει να

προτιμάται σε σύγκριση με τη χορήγηση του φαρμάκου κάθε δεύτερη μέρα.¹⁷⁻¹⁹

Η ασπιρίνη σε μικρές δόσεις δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία και δεν επηρεάζει την αντιυπερτασική δράση των διουρητικών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Αντίθετα, η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης μειώνεται όταν συγχορηγείται με ουσίες που αναστέλλουν την COX-1. Έτσι φάρμακα τα οποία προκαλούν αντιστρεπτή αναστολή της COX-1, όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ιβουπροφαίνη και ναπροξένη, επηρεάζουν τη δράση της ασπιρίνης αφού χρησιμοποιούν το ίδιο σημείο σύνδεσης στο μόριο της COX-1. Τέτοια αλληλεπίδραση δεν παρατηρείται με τις κοξίμπες ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία εμφανίζουν εξειδίκευση κυρίως για την COX-2.

Εκτός από την αντιθρομβωτική και την αντιφλεγμονώδη δράση της, η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου καθώς και τη θνητότητα από καρκίνο. Πράγματι πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαί-

οποιημένων κλινικών μελετών έδειξε ότι η ημερήσια χορήγηση ασπιρίνης για ≥ 3 χρόνια μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων συχνών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του ορθοκολικού καρκίνου, ενώ μείωση της θνητότητας από καρκίνο παρατηρείται μετά από διάρκεια χορήγησης ≥ 5 χρόνια.²⁰

Τριφλουζάλη

Μία εναλλακτική της ασπιρίνης φαρμακευτική ουσία είναι η τριφλουζάλη (2-acetyloxy-4-trifluoromethyl benzoic acid) (Πίνακας 1) η οποία έχει δομικές ομοιότητες με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και δρα αναστέλλοντας την COX-1 των αιμοπεταλίων και συνεπώς την παραγωγή του TxA₂ (Εικόνα 1).²¹ Επίσης, η τριφλουζάλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cyclic- Adenosine Monophosphate, c-AMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic- Guanosine Monophosphate, c-GMP) που έχουν ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η τριφλουζάλη επηρεάζει ελάχιστα την COX-1 του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα να μην επηρεάζει το σχηματισμό της PGI₂. Σε αντίθεση με τον αδρανή μεταβολίτη της ασπιρίνης, ο μεταβολίτης της τριφλουζάλης (2-OH-4-trifluoromethyl benzoic acid, HTB) εξακολουθεί να εμφανίζει βιολογική δραστηριότητα και έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής (34,3 ± 5,3 h).²² Τα παραπάνω χαρακτηριστικά της τριφλουζάλης αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα του φαρμάκου αυτού σε σχέση με την ασπιρίνη. Έτσι η τριφλουζάλη εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη ως προς τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με AMI ή εγκεφαλικό επεισόδιο και λιγότερες εγκεφαλικές αιμορραγίες.²³ Η κλινική αποτελεσματικότητα της τριφλουζάλης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ως προς τη δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με διάφορους πολυμορφισμούς του CYP2C19 βρίσκεται υπό διερεύνηση στην κλινική μελέτη, MAESTRO.²⁴

Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP είναι τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα σήμερα (μαζί με την ασπιρίνη) αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα P2Y₁₂ οδηγεί στην ισχυρή, μη αντιστρεπτή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το ADP.⁷ Γι' αυτό η χρήση των φαρμάκων αυτών έχει συμβάλλει σημαντικά στην

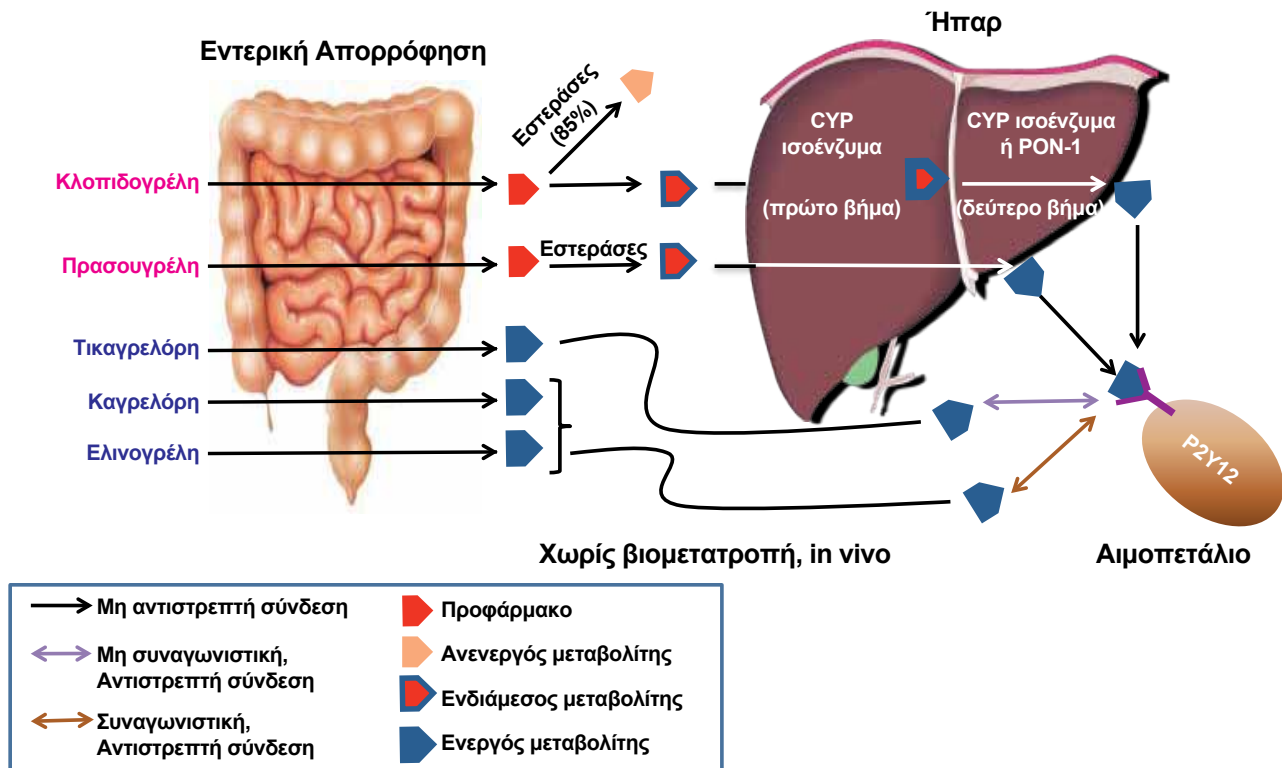
πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων και στη συνολική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη είναι η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη (Εικόνα 2).²⁵ Ο πρώτος χρονικά ανταγωνιστής ήταν η τικλοπιδίνη της οποίας όμως η χρήση έχει σήμερα περιοριστεί σημαντικά, εξαιτίας των διαφόρων επιπλοκών. Επίσης σήμερα βρίσκεται υπό διερεύνηση η κλινική αποτελεσματικότητα δύο νέων ανταγωνιστών του P2Y₁₂, της καγρελόρης και της ελινογρέλης.²⁵

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη ανήκει στην οικογένεια των θειενοπυριδινών, στην οποία επίσης ανήκουν η τικλοπιδίνη και η πρασουγρέλη (Πίνακας 1). Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προ-φάρμακο που μετά τη χορήγησή της απορροφάται στο έντερο με μια διαδικασία στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, ένας πρωτεϊνικός μεταφορέας που κωδικοποιείται από το γονίδιο *ABCB1*.²⁶ Ένας γονιδιακός πολυμορφισμός του *ABCB1*, ο *C3435T*, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της απορρόφησης της κλοπιδογρέλης στο έντερο.²⁷ Μετά την απορρόφησή της, η κλοπιδογρέλη μετατρέπεται στο ήπαρ στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της με τη δράση διαφόρων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 (CYP450), κυρίως του CYP2C19 αλλά και των CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 (Εικόνα 3).²⁸ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης διαδραματίζει η Παραοξονάση-1 (Paraoxonase-1, PON-1).^{29,30} ένα αποτέλεσμα το οποίο όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες³¹ και συνεπώς χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Μέγιστα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη στο αίμα παρατηρούνται εντός 1 h από τη χορήγηση 600 mg κλοπιδογρέλης από το στόμα. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 85% της κλοπιδογρέλης που απορροφάται, υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου και του πλάσματος προς το σχηματισμό του αδρανούς μεταβολίτη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού μεταβολίτη ύστερα από μεμονωμένη ή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση κλοπιδογρέλης είναι 8 h.³² Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός μη αντιστρεπτός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ ο οποίος σχηματίζει δυσουλφιδικούς δεσμούς με κατάλοιπα σερίνης του μορίου του υποδοχέα, με

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Παράμετρος	Ασπιρίνη	Τιφλουζάλη	Αναστολέας φωσφοδιεστερασίων	Κλοπιδογρέλη	Πρασουγρέλη	Τιαγρελόρη	Ανταγωνιστές GPR1b/3a
Είδος φαρμάκου	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	2-Ακετυλοξυ-4- τριφθορομεθυλο- βενζοϊκό οξύ	Διπυριδαμόλη (Πιριμεδοπιριμιδίνη) Σιλουσταζόλη (2-οξοζινολόνη)	Θειενοπιριδίνη 2ης γενιάς	Θειενοπιριδίνη 3ης γενιάς	Κυκλοοπενυλο- τριάζολο- πυριμιδίνη (CRTP)	Επιφιριπατίνη (κυκλικό επταεπεπτιδίο) Αιμοσιξιμάμη (χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα) Τιροφιμάτη (μη πεπτιδικός αναστολέας)
Μηχανισμός δράσης	Αναστολέας COX-1	Αναστολέας COX-1 Αναστολέας Φωσφοδιεστεράσης	Αναστολέας Φωσφοδιεστερασίων Αναστολέας επαναπρόληψης αδενοσίνης (Διπυριδαμόλη)	Εκλεκτικός μη αντιθρεπτός αναστολέας του P2Y12	Εκλεκτικός μη αντιθρεπτός αναστολέας του P2Y12	Εκλεκτικός αντιθρεπτός, μη συναγωνιστικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y12	Επιφιριπατίνη (αντιθρεπτός αναστολέας του υποδοχέα GPR1b/3a) Αιμοσιξιμάμη (μη αντιθρεπτός αναστολέας του υποδοχέα GPR1b/3a) Τιροφιμάτη (αντιθρεπτός αναστολέας του υποδοχέα GPR1b/3a)
Δραστηκότητα Φαρμάκου/ Μεταβολισμών	Δραστηκό φάρμακο/ αδρανής μεταβολίτης	Δραστηκό φάρμακο/ δραστηκός μεταβολίτης	Διπυριδαμόλη (δραστηκό φάρμακο/ αδρανής μεταβολίτης) Σιλουσταζόλη (Δραστηκό φάρμακο/ δραστηκός μεταβολίτης)	Αδρανές φάρμακο (προφάρμακο)/ δραστηκός μεταβολίτης	Αδρανές φάρμακο (προφάρμακο)/ δραστηκός μεταβολίτης	Δραστηκό φάρμακο/ δραστηκός μεταβολίτης	Δραστηκός φάρμακο/αδρανής μεταβολίτης
Ταχύτητα έναρξης δράσης	30-60 min	30-60 min	1-2 ώρες	2-4 ώρες	30 min	30 min	Επιφιριπατίνη (30 min -1 ώρα) Αιμοσιξιμάμη (10 min-30 min) Τιροφιμάτη (5-15 min)
Οδός απέκκρισης	Απεκκρίνεται από τους νεφρούς	Απεκκρίνεται από τους νεφρούς	Διπυριδαμόλη (αποβάλλεται κυρίως από το γαστρεντερικό ενώ μόνο το 5% απεκκρίνεται από τους νεφρούς) Σιλουσταζόλη (Το 60% απεκκρίνεται από το γαστρεντερικό και το 40% από τους νεφρούς)	Απεκκρίνεται από τους νεφρούς	Το 70% απεκκρίνεται από τους νεφρούς	Αποβάλλεται κυρίως από το γαστρεντερικό ενώ μόνο το 1% απεκκρίνεται από τους νεφρούς	Επιφιριπατίνη (το 50% απεκκρίνεται από τους νεφρούς) Αιμοσιξιμάμη (από το Διπυροδοθιλικό σύστημα μαζί με τα αιμοπετάλια ή δημιουργώντας ανοσοσύμπλεγμα με σχηματιζόμενα αντι σώματα έναντι της αιμοσιξιμάμης) Τιροφιμάτη (απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς)
Αντίσταση	Ναι	-	Όχι	Ναι	Όχι/Ναι	Όχι	Όχι



Εικόνα 3. Μεταβολισμός των ανταγωνιστών του υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP.

αποτέλεσμα τη μη αντιστρεπτή αναστολή της σύνδεσης του ADP στο συγκεκριμένο υποδοχέα.^{28,33} Η αναστολή της πρόσδεσης του ADP στον υποδοχέα P2Y₁₂ από το μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του c-AMP στο κυτόπλασμα των αιμοπεταλίων, η οποία μεταξύ των άλλων επάγει τη φωσφορυλίωση της αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεΐνης VASP (Vasodilator Stimulated Phosphoprotein), με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων GPIIb/IIIa και συνεπώς την παρεμπόδιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.³⁴ Η μέγιστη ανασταλτική δράση της κλοπιδογρέλης επιτυγχάνεται σε 24 h μετά από χορήγηση 75 mg, σε 6 h μετά από χορήγηση 300 mg και σε 2 h μετά από δόση φόρτισης 600 mg. Με δεδομένο ότι το 10% των αιμοπεταλίων του αίματος ανανεώνεται καθημερινά, σε 5 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της κλοπιδογρέλης το 50% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων θα είναι πλήρως λειτουργικά και ικανά να εξασφαλίσουν αποτελεσματική αιμόσταση.³⁵

Η απόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης εμφανίζει μεγάλη διακύμανση³⁶ και αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγο-

ντες όπως είναι οι διαταραχές της μεταβολικής της ενεργοποίησης, οι οποίες επηρεάζουν την τελική συγκέντρωση του παραγόμενου ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα και επομένως την ταχύτητα και το βαθμό της αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.³⁷ Επίσης, παράγοντες που επηρεάζουν τη συγγένεια της κλοπιδογρέλης με τον υποδοχέα P2Y₁₂ στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων μπορούν να τροποποιήσουν τη δράση της. Η κλινική σημασία της διακύμανσης στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης αναφέρεται στην παράγραφο «αντίσταση στην κλοπιδογρέλη».

Γενόσημες μορφές κλοπιδογρέλης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης κλοπιδογρέλης (η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP) εξαρτάται από μια αλληλουχία σταδίων που καθορίζουν την τελική ποσότητα του παραγόμενου ενεργού μεταβολίτη.

Η μεγάλη διακύμανση ως προς την απόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης καθώς και οι παράγοντες που επη-

ρεάζουν τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου αποκτούν σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς γενόσημες μορφές κλοπιδογρέλης είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμες. Βασική διαφορά των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης ως προς το πρωτότυπο σκεύασμα (όξινη θειϊκή κλοπιδογρέλη) είναι η σύσταση του άλατος, το οποίο στην περίπτωση των ουσιωδώς ομοίων σκευασμάτων που είναι εμπορικά διαθέσιμα στην Ελλάδα είναι βενζυλοσουλφονικό (βεσυλικό, besylate) άλας.³⁸ Τα γενόσημα σκευάσματα κλοπιδογρέλης έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας από τις υγειονομικές αρχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά δεν κυκλοφορούν στις ΗΠΑ. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές έδειξαν τη βιοϊσοδυναμία των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης ως προς την πρωτότυπη όξινη θειϊκή κλοπιδογρέλη.^{39,40} Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία των διαφορετικών αλάτων κλοπιδογρέλης ως προς το πρωτότυπο άλας σε ασθενείς με ιστορικό ACS, ή σε ACS ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI. Η έλλειψη δεδομένων ως προς την πλήρη θεραπευτική ισοδυναμία των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης και της πρωτότυπης μορφής της σε ACS ασθενείς καθώς επίσης και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, οδήγησε εθνικές καρδιολογικές εταιρίες να προτείνουν αρχικά τη χρήση των γενόσημων σκευασμάτων μόνο στη δευτερογενή πρόληψη της αθηροθρόμβωσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction, AMI), AEE ή σε εγκατεστημένη PAD.³⁸ Ανάλογη θέση υιοθέτησε και ο Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων όπως επίσης και οι Ευρωπαϊκές αρχές. Πρόσφατες, μελέτες απέδειξαν ότι ιδιοσκευάσματα βεσυλικής κλοπιδογρέλης εμφανίζουν όμοια αντιαιμοπεταλιακή δράση με αυτή του πρωτότυπου άλατος, τόσο σε ασθενείς με ιστορικό ACS^{41,42} όσο και σε ασθενείς με ACS που υποβλήθηκαν σε PCI.⁴³ Πρόσφατα, σκευάσματα βεσυλικής κλοπιδογρέλης πήραν έγκριση για χρήση σε ACS ασθενείς καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI. Με δεδομένο την πλειάδα ιδιοσκευασμάτων βεσυλικής κλοπιδογρέλης που είναι σήμερα εμπορικά διαθέσιμα, θα πρέπει τα οποιαδήποτε κλινικά δεδομένα ή ερευνητικά αποτελέσματα προκύπτουν από τη χρήση αυτών των σκευασμάτων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, να αναφέρονται στο συγκεκριμένο ιδιοσκεύασμα το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί και όχι γενικά στο άλας της βεσυλικής κλοπιδογρέλης.

Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη είναι τρίτης γενιάς θειενοπυριδίνη και είναι επίσης προ-φάρμακο (Εικόνα 3).⁴⁴ Όπως συμβαίνει και με την κλοπιδογρέλη, ο ενεργός μεταβολίτης της πρασουγρέλης συνδέεται ομοιοπολικά με τον υποδοχέα P2Y₁₂ προκαλώντας μη αντιστρεπτή αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP (Πίνακας 1).⁴⁴ Η πρασουγρέλη έχει ισχυρότερη και ταχύτερη δράση από την κλοπιδογρέλη και αυτό οφείλεται κυρίως στο διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ της, δηλαδή την ταχύτερη μεταβολική ενεργοποίηση διαμέσου του CYP450 στο ήπαρ και τη γρηγορότερη εμφάνιση υψηλότερων συγκεντρώσεων του δραστικού μεταβολίτη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη.⁴⁵ Το μέγιστο της συγκέντρωσης του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 30 min από τη χορήγηση του φαρμάκου.⁴⁵ Σε κλινικές μελέτες όπου η πρασουγρέλη αντικατέστησε την κλοπιδογρέλη, παρατηρήθηκε καλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση⁴⁶ ακόμα και σε ασθενείς που εμφάνισαν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.⁴⁷⁻⁴⁹ Η μελέτη TRITON-TIMI 38 απέδειξε ότι η χορήγηση πρασουγρέλης σε ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε PCI προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, κυρίως κατά τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση. Ωστόσο, η χορήγηση πρασουγρέλης σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών, με εξαίρεση τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και τους ασθενείς με AMI, στους οποίους παρατηρούνται κυρίως μετά τον πρώτο μήνα από την PCI.⁵⁰ Νεώτερες μελέτες αναμένεται να δείξουν εάν μικρότερες δόσεις πρασουγρέλης από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη TRITON-TIMI 38 επιφέρουν παρόμοιο κλινικό αποτέλεσμα με αυτό που παρατηρήθηκε στην παραπάνω μελέτη με μικρότερο, όμως, κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών.⁵¹

Τικαγρελόρη

Η τικαγρελόρη είναι ένας νέος, ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂.⁵² Πρόκειται για ένα μέλος μιας νέας κατηγορίας αναστολέων του αιμοπεταλιακού υποδοχέα P2Y₁₂ (cyclopentyl-triazolo-pyrimidines, CPTP) (Πίνακας 1).⁵² Η τικαγρελόρη διαφοροποιείται από τις θειενοπυριδίνες ως προς το μηχανισμό δράσης της διότι προκαλεί αντιστρεπτή αναστολή του P2Y₁₂ συνδεδεμένη μη ομοιοπολικά σε διαφορετική θέση από αυτή στην

οποία συνδέονται οι θειενοπυριδίνες, συνεπώς δεν επηρεάζει τη σύνδεση του ADP στον υποδοχέα (μη συναγωνιστική αναστολή) (Εικόνα 3).^{52,53} Η τικαγρελόρη χορηγείται από το στόμα σε ενεργό μορφή, απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και συνδέεται άμεσα στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα χωρίς να χρειαστεί προηγούμενη ενεργοποίηση (Εικόνα 3).^{54,56} Αποικοδομείται στο ήπαρ με τη δράση των ισομορφών του CYP450, CYP3A4/5, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-8h και απεκκρίνεται, κυρίως, διαμέσου της χοληφόρου οδού.^{55,57} Η αποικοδόμηση της τικαγρελόρης οδηγεί στην παραγωγή τόσο αδρανών όσο και ενεργών μεταβολιτών όπως είναι ο AR-C124910XX ο οποίος έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10h και συμβάλει κατά 30-40% στη συνολική αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης.⁵⁵ Η χορήγηση τικαγρελόρης (180 mg δόση φόρτισης, 90 mg/ x 2 ημερησίως δόση συντήρησης) επιφέρει γρηγορότερη και ισχυρότερη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (600 mg δόση φόρτισης, 75 mg/ημέρα δόση συντήρησης) η οποία αντιστρέφεται γρηγορότερα σε σχέση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου.⁵⁸ Η κλινική αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε σχέση με αυτή της κλοπιδογρέλης διερευνήθηκε στη μελέτη PLATO που συμπεριέλαβε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ACS.⁵⁹ Η μελέτη έδειξε ότι η τικαγρελόρη ήταν καλύτερη από την κλοπιδογρέλη ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας του AMI και των ΑΕΕ]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ των δυο φαρμάκων, με εξαίρεση τις αιμορραγίες που δεν οφείλονταν σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG).⁵⁹ Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι κυριότερες κλινικές μελέτες των ανταγωνιστών του υποδοχέα P2Y12.

Αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι υπάρχει μία μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών ως προς την αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως αυτή διαπιστώνεται με τη χρήση διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων.³⁵ Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές ένα ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εμφανίζουν αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργότητα και οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για ένα νέο θρομβωτικό επεισόδιο. Το

φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως «αντίσταση» ή «κακή απόκριση» στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή ως «αυξημένη υπό αγωγή αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα».^{60,61} Το φαινόμενο της αντίστασης έχει περιγραφεί κυρίως για την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, ενώ πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι πιθανώς υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στην πρασουγρέλη.^{62,63}

Αντίσταση στην ασπιρίνη

Μέχρι σήμερα τα δεδομένα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης αντίστασης στην ασπιρίνη είναι αντιφατικά και διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι αυτή παρατηρείται σε ποσοστό 5% έως 60% των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη, και η μεγάλη αυτή διακύμανση εξαρτάται από την εργαστηριακή μέθοδο που έχει χρησιμοποιηθεί και τον πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.^{64,65} Μεταξύ των παραγόντων που ενοχοποιούνται για την αντίσταση στην ασπιρίνη συμπεριλαμβάνονται η ανεπαρκής συμμόρφωση των ασθενών ως προς τη λήψη του φαρμάκου⁶⁶, κλινικοί παράγοντες (παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, συγχορήγηση με άλλα φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κ.λπ.)^{67,68} καθώς και γενετικοί παράγοντες.^{67,69} Μεταξύ αυτών, ο πολυμορφισμός *PLA* του γονιδίου *ITGB3*, που κωδικοποιεί την υπομονάδα GPIIb του αιμοπεταλιακού υποδοχέα GPIIb/IIIa φαίνεται ότι επηρεάζει την αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης. Ασθενείς που φέρουν το αλληλίο *PLA1* εμφανίζουν καλή απόκριση στην ασπιρίνη, ενώ οι ασθενείς που φέρουν το αλληλίο *PLA2* εμφανίζουν αντίσταση στην ασπιρίνη και αυξημένο κίνδυνο PAD, AMI ή ΑΕΕ. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων ως προς τη συσχέτιση του πολυμορφισμού *PLA* με την αντίσταση στην ασπιρίνη είναι διφορούμενα.^{70,71} Επίσης, διφορούμενα ήταν και τα αποτελέσματα μελετών ως προς τη συσχέτιση πολυμορφισμών του γονιδίου *PTGS1* που κωδικοποιεί την COX-1 με την αντίσταση στην ασπιρίνη όπως αυτή μελετήθηκε με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους.⁷²⁻⁷⁴ Η μέθοδος αναφοράς για τη διερεύνηση της απόκρισης των αιμοπεταλίων στη δράση της ασπιρίνης είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων του θρομβοξανίου B₂ (TxB₂) στον ορό. Άλλες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων του 11-διϋδρο-TxB₂ στα ούρα, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο αραχιδονικό οξύ με συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας (Light Transmittance Aggregometry, LTA), το σύ-

Πίνακας 2. Μελέτες ανταγωνιστών των υποδοχέων P2Y12 σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y12 σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο

Κλινική Δοκιμή	Πληθυσμός	Σύγκριση	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (endpoint)	Έκβαση	Έκβαση ασφαλείας
CAPRIE (1996)	Γνωστή ΚΑ νόσος (n: 19.185)	Κλοπιδογρέλη 75 mg vs 25 mg Ασπιρίνη για μέσο χρόνο 1,9 χρόνια	Πρώτη εμφάνιση ΑΕΕ, AMI ή αγγειακού θανάτου	RRR=8,7, 95% CI= 0,3-16,5, P= 0,043	Μη σημαντική διαφορά στις αιμορραγίες (9,28%vs 9,27%) Αυτοί που έπαιρναν ασπιρίνη είχαν υψηλότερο δείκτη γαστρεντερικής αιμορραγίας (2,66% vs 1,9%, P<0,05)
CHARISMA (2006)	Διαγνωσμένη ΚΑ νόσος: CAD ή PAD ή ≥3 αθηροθρομβωτικούς ΑΕΕ παράγοντες κινδύνου (n: 15.603)	75-162 mg Ασπιρίνης + 75 mg Κλοπιδογρέλη vs 75-162 mg/ημ. Ασπιρίνη + εικονικό φάρμακο για 29 μήνες	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο το πρώτο συμβάν AMI, ΑΕΕ ή αγγειακού θανάτου Δευτερεύον σημείο η εισαγωγή στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη, ΤΙΑ ή επέμβαση επαναγγείωσης	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: RR=0,93, 95% CI= 0,83-1,05, P= 0,22 Δευτερεύον σημείο: RR=0,92, 95% CI= 0,85-0,995, P= 0,004	Αύξηση έντονης αιμορραγίας σύμφωνα με τον ορισμό της GUSTO (RR=1,25, 95% CI= 0,97-1,61, P= 0,09) και μέτριας αιμορραγίας (RR=1,62, 95% CI= 1,27-2,08, P<0,001)

Ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y12 σε ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση

Κλινική Δοκιμή	Πληθυσμός	Σύγκριση	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Έκβαση	Έκβαση ασφαλείας
CLARITY - TIMI (2005)	Ασθενείς με STEMI εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (n: 3.491)	75 mg δόση φόρτισης + 75 mg MD Κλοπιδογρέλης ή εικονικό φάρμακο + Ασπιρίνη + Θρομβόλυση + Ηπαρίνη	Εμφρακτική αρτηρία, θάνατος ή επανεμφανιζόμενο AMI (πριν την αγγειογραφία)	RR=36%, 95% CI= 0,53-0,76, P= 0,001	Δεν υπήρχε διαφορά για σημαντική αιμορραγία κατά TIMI και ενδοκρανιακή αιμορραγία και μικρές αιμορραγίες
COMMIT (2005)	Ασθενείς STEMI εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (n: 45.852)	75 mg/ημ Κλοπιδογρέλη + 162 mg/ημ. Ασπιρίνη + Μετοπρολόλη vs 165 mg/ημ Ασπιρίνη + Μετοπρολόλη για 4 εβδομάδες	Θάνατος, AMI ή ΑΕΕ	OR=0,91, 95% CI= 0,87-0,99, P= 0,03	Μη σημαντική διαφορά στη σύνθεση όλων των μεταγγιζόμενων, θανατηφόρων ή ενδοκρανιακών αιμορραγιών (0,58% vs 0,55%, P=0,59) αλλά αύξηση στις μικρές αιμορραγίες (3,6% vs 3,1%, P=0,005) στην ομάδα της Κλοπιδογρέλης

Χρήση ανταγωνιστών P2Y12 σε ασθενείς με ΑΕΕ

MATCH (2004)	Πρόσφατο ιστορικό μόνιμου ή παροδικού ΑΕΕ και προηγούμενο AMI, στηθάγχη, ΣΔ ή συμπτωματική PAD (n: 7.599 >40 ετών)	75 mg/ημ Κλοπιδογρέλη vs 75mg/ημ Κλοπιδογρέλη + 75 mg/ημ Ασπιρίνη για 18 μήνες	ΑΕΕ, AMI, αγγειακός θάνατος ή επανεισαγωγή στο νοσοκομείο για οξύ ισχαιμικό συμβάν	Ίδια επίπτωση 15,8% vs 16,7%	Πιο συχνές μεγάλες (2% vs 1%) και απειλητικές για τη ζωή (3% vs 1%) αιμορραγίες με Κλοπιδογρέλη + Ασπιρίνη
PROFESS (2008)	Πρόσφατο ΑΕΕ (n: 20.332 >55 ετών)	Ασπιρίνη/ Διπυριδμόλη (15 mg x 2) έναντι Κλοπιδογρέλης	Υποτροπή ΑΕΕ Όχι διαφορά	9% έναντι 8%	Στην ομάδα του συνδυασμού αύξηση στις ενδοκρανιακές (1,4% vs 1%) και στις μικρές αιμορραγίες 4,1% vs 3,6%)

Ανταγωνιστές των υποδοχέων P2Y12 σε μελέτες Non-STEMI και STEMI

Κλινική Δοκιμή	Πληθυσμός	Σύγκριση	Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο	Θνησιμότητα	AMI	AEE	Θρόμβωση Stent	Αιμορραγία
CURE (2001)	Non-STEMI n: 12.562	Κλοπιδογρέλη 75 mg (300 mg φόρτιση) vs εικονικό φάρμακο	ΚΑ θάνατος, AMI, AEE Κλοπιδογρέλη 9,3% Εικονικό φάρμακο 11,4% (P<0,001) ARR 2,1%; RRR 20%; NNT 48	ΚΑ αιτίες Κλοπιδογρέλη 5,1% Εικονικό φάρμακο 5,5% (P=MΣ)	Κλοπιδογρέλη 5,2% Εικονικό φάρμακο 6,7% (P δεν αναφέρεται)	Κλοπιδογρέλη 1,2% Εικονικό φάρμακο 1,4% (P δεν αναφέρεται)	Δεν αναφέρεται	Μεγάλη αιμορραγία Κλοπιδογρέλη 3,7% Εικονικό φάρμακο 2,7% (P=0,001) NNT: 100
PCI CURE (2001)	Non-STEMI που υποβάλλονται σε PCI n: 2.658	Όπως στην CURE (μετά PCI Κλοπιδογρέλη και στις δύο ομάδες για 1 μήνα)	ΚΑ θάνατος, AMI, ή επείγουσα TVR σε 30 ημέρες Κλοπιδογρέλη 4,5% Εικονικό φάρμακο 6,4% ARR 1,9%; RRR 30%; NNT 53	Κλοπιδογρέλη 2,4% Εικονικό φάρμακο 2,3% (P=MΣ)	Κλοπιδογρέλη 4,5% Εικονικό φάρμακο 6,4% (P δεν αναφέρεται)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Μεγάλη αιμορραγία Κλοπιδογρέλη 2,7% Εικονικό φάρμακο 2,5% (P=0,69)
TRITON (2007)	Non-STEMI 74% STEMI 26% που υποβάλλονται σε PCI n: 13.608	Πρασουγρέλη 10 mg (60 mg φόρτιση) vs Κλοπιδογρέλη 75 mg (300 mg φόρτιση)	ΚΑ θάνατος, AMI, AEE Πρασουγρέλη 9,9% Κλοπιδογρέλη 12,1% (P<0,001) ARR 2,2%; RRR 27%; NNT 45	ΚΑ αιτίες Πρασουγρέλη 2,1% Κλοπιδογρέλη 2,4% (P=0,31) Οποιαδήποτε αιτία Πρασουγρέλη 3,0% Κλοπιδογρέλη 3,2% (P=0,64)	Πρασουγρέλη 7,3% Κλοπιδογρέλη 9,5% (P<0,001)	Πρασουγρέλη 1,0% Κλοπιδογρέλη 1,0% (P=0,93)	Πρασουγρέλη 1,1% Κλοπιδογρέλη 2,4% (P<0,001)	Μεγάλη αιμορραγία που δεν σχετίζεται με CABG: Πρασουγρέλη 2,4% Κλοπιδογρέλη 1,8% (P = 0,03) NNT: 167 Μεγάλη αιμορραγία που σχετίζεται με CABG
PLATO (2009)	Non-STEMI: 59% STEMI: 38% n: 18.624	Τικαγρελόρη 90 mg x 2. (180 mg φόρτιση) vs Κλοπιδογρέλη 75 mg (300-600 mg φόρτιση)	Θάνατος από αγγειακές αιτίες, AMI, AEE Τικαγρελόρη 9,8% Κλοπιδογρέλη 11,7% (P<0,001) ARR 1,9%; RRR 16%; NNT 53	Αγγειακές αιτίες Τικαγρελόρη 4,0% Κλοπιδογρέλη 5,1% (P=0,001) Οποιαδήποτε αιτία Τικαγρελόρη 4,5% Κλοπιδογρέλη 5,9% (P<0,001)	Τικαγρελόρη 5,8% Κλοπιδογρέλη 6,9% (P=0,005)	Τικαγρελόρη 1,5% Κλοπιδογρέλη 1,3% (P=0,22)	Τικαγρελόρη 2,2% Κλοπιδογρέλη 2,9% (P=0,02)	Μεγάλη αιμορραγία Τικαγρελόρη 11,6% Κλοπιδογρέλη 11,2% (P=0,43) NNH: NA Αιμορραγία που δεν σχετίζεται με CABG Τικαγρελόρη 4,5% Κλοπιδογρέλη 3,8% (P=0,03) NNH: 143 (δεν υποβάλλονται σε CABG)

CURRENT -OASIS 7 (2010)	Ασθενείς με Non-STEMI, 71% και με STEMI, 29% n: 20.087	Διπλάσια φόρτιση με Κλοπιδογρέλη (600 mg) και 75x2 για 7 ημέρες έναντι 100 και 75 mg / ημέρα	ΚΑ θάνατος AMI, AEE	Όχι διαφορές 4,4% vs 4,2%	Μειζονες αιμορραγίες 20% vs 2,5%
-------------------------------	--	---	------------------------	------------------------------	--

ACS: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome)

AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

AMI: Έμφραγμα μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction)

ARR= Μείωση απόλυτου κινδύνου (Absolute Risk Reduction)

CABG: Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting)

CAD: Στεφανιαία νόσος (Coronary Artery Disease)

ΚΑ: Καρδιαγγειακή νόσος

ΜΣ: Μη Σημαντικό (στατιστικά)

Non-STEMI: Έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST (non- ST segment Elevation Myocardial Infarction)

PAD: Περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Arterial Disease)

PCI: Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention)

RR= Σχετική μείωση (Relative Reduction), CI= διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval)

RRR= Μείωση σχετικού κινδύνου (Relative Risk Reduction)

STEMI: Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction)

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

TIA: Παροδικό AEE (Transient Ischemic Attack)

TVR: Επαναγγείωση αγγείου στόχου (Target Vessel Revascularization)

στημα ανάλυσης της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας (Platelet function analyzer system, PFA-100[®], Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) και η μέθοδος VerifyNow[®] Aspirin (Accumetrics, San Diego, CA, USA).⁶⁸⁻⁷⁰

Αντίσταση στην κλοπιδογρέλη

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον ως προς την αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια στην κλοπιδογρέλη. Η αυξημένη αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα στην κλοπιδογρέλη, όπως αυτή διαπιστώνεται χρησιμοποιώντας διάφορες εργαστηριακές μεθόδους, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για ένα νέο θρομβωτικό επεισόδιο συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent.⁷⁵⁻⁷⁸ Στα αίτια της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη συμπεριλαμβάνονται, η κακή συμμόρφωση του ασθενούς ως προς τη λήψη του φαρμάκου, η παχυσαρκία, ο ΣΔ, η προχωρημένη ηλικία, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPIs), καθώς και γενετικοί παράγοντες.⁷⁹ Μεταξύ των γενετικών παραγόντων, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του *CYP2C19* και του *ABCB1* επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της κλοπιδογρέλης.^{27,37,80-82} Ασθενείς με τον πολυμορφισμό *CYP2C19*2* ή τον *ABCB1 C3435T* έχουν χαμηλότερα

επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, μικρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων και συνεπώς μεγαλύτερο κίνδυνο ενός νέου θρομβωτικού επεισοδίου μετά από ένα ACS ή PCI.^{27,37,83} Αντίθετα, ασθενείς που εμφανίζουν τον πολυμορφισμό *CYP2C19*17* έχουν αυξημένα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, αυξημένη αναστολή του P2Y₁₂ και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.⁸¹ Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη μετά από PCI έδειξαν ότι οι ασθενείς που έχουν μη λειτουργικά αλληλία των παραπάνω γονιδίων (*CYP2C19*2* ή *ABCB1 C3435T*) εμφανίζουν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια 12 μηνών παρακολούθησης μετά από PCI, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν λειτουργικά αλληλία των παραπάνω γονιδίων.^{37,80-82} Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 9 μελετών που συμπεριέλαβε 9.685 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, το 26,3% και το 2,2% των ασθενών είχαν ένα ή δύο, αντίστοιχα, *CYP2C19*2* αλληλία και εμφάνισαν σημαντική αύξηση της συχνότητας AMI, ισχαιμικού AEE ή καρδιαγγειακού θανάτου, καθώς και τετραπλασιασμό της συχνότητας θρόμβωσης στο stent.⁸⁴ Αντίθετα, πρόσφατα αποτελέσματα γονοτυπικής ανάλυσης σε υποπληθυσμό της μελέτης CHARISMA έδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του *CYP2C19* και ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθε-

νείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease, CAD) ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για CAD.⁸⁵ Επιπρόσθετα, φαρμακογενετική ανάλυση 2 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών δεν επιβεβαίωσε τη συσχέτιση μεταξύ των *CYP2C19**2 αλληλίων και του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁸⁰ Τέλος πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι δεν υπάρχει ουσιαστική και σταθερή επίδραση των πολυμορφισμών του *CYP2C19* στην κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης.^{85,86} Συνεπώς ο πιθανός ρόλος των πολυμορφισμών του *CYP2C19* στην κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.

Εκτός από τη χρήση φαρμακογενετικών μεθόδων για τον προσδιορισμό των γονοτύπων, η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη μπορεί να προσδιοριστεί με μεθόδους οι οποίες προσδιορίζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Η κλασική μέθοδος προσδιορισμού της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι η LTA χρησιμοποιώντας το ADP ως αγωνιστή. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μπορεί επίσης να προσδιοριστεί με περισσότερο απλές και εύχρηστες στην καθημερινή κλινική πράξη μεθόδους όπως είναι η μέθοδος VerifyNow[®] P2Y12 (Acumetrics), η συσσωρευομετρία στον αναλυτή Multiplate[®] (Dynabate) και η συσσωρευομετρία στον αναλυτή Plateletworks.⁸⁷⁻⁸⁹ Άλλες μέθοδοι είναι αυτές που χρησιμοποιούν την κυτταρομετρία ροής όπως είναι ο προσδιορισμός της φωσφορυλίωσης της φωσφοπρωτεΐνης VASP, κλπ.⁹⁰ Στην πρόσφατη συμφωνία ειδικών για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθορίστηκαν τα όρια της απόκρισης των αιμοπεταλίων στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τις περισσότερο χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές μεθόδους.⁹¹ Σύμφωνα με τα συμπεράσματα αυτής της συμφωνίας, κακή απόκριση των αιμοπεταλίων στην ακολουθούμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη συμβαίνει όταν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. PRI >50%, με τη μέθοδο VASP-P
2. PRU >235-240, με τη συσκευή Verify Now P2Y12
3. MPA (Maximal Platelet Aggregation) >46% στα 5- μ mol/l ADP, με τη μέθοδο LTA, >468 units/min μετά από ενεργοποίηση με ADP με τον αναλυτή Multiplate.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική και σταθερή επίδραση των πολυμορφισμών του *CYP2C19* στην κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης.⁸⁶ Επίσης η μελέτη EXCELSIOR έδειξε ότι η γονοτυπική ανάλυση μόνη της ή σε συνδυασμό με κλινικά δεδομένα σε ασθενείς που υπο-

βάλλονται σε εκλεκτική PCI με τοποθέτηση stent, δεν μπορεί να υποκαταστήσει τις μεθόδους προσδιορισμού της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας,⁹² η οποία φαίνεται ότι είναι περισσότερο χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη από τους γενετικούς προσδιορισμούς.⁹³

Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη, το φαινόμενο της αντίστασης παρουσιάζεται σπάνια στους ασθενείς που λαμβάνουν πρασουγρέλη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών όπως η μελέτη φάσης 2, SWAP (SWitching Anti Platelet) και η φαρμακογενετική ανάλυση που έγινε σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη TRITON-TIMI 38.^{46,94,95} Πρέπει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη ασθενείς με ACS που υποβλήθηκαν σε PCI και έλαβαν πρασουγρέλη (60 mg δόση φόρτισης και 10 mg/ημέρα) εμφάνισαν μεγάλη διακύμανση ως προς την αντιαιμοπεταλιακή δράση του φαρμάκου (διακύμανση τιμών VASP 1%-82%) ενώ το 25,2% των ασθενών εμφάνισε αντίσταση στην πρασουγρέλη (τιμές VASP >50%), η οποία προσδιορίστηκε 6-12 h μετά τη φόρτιση. Οι ασθενείς με αντίσταση στην πρασουγρέλη εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου AMI και θρόμβωσης του stent, ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας.⁶³ Τέλος, το φαινόμενο της αντίστασης δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι σήμερα στους ασθενείς που λαμβάνουν τικαγρελόρη σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, όπως είναι η φαρμακογενετική ανάλυση που έγινε σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη PLATO.⁹⁶

Αλληλεπίδραση κλοπιδογρέλης με άλλα φάρμακα

Διάφορα φάρμακα που μεταβολίζονται διαμέσου του CYP450 μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, να μειώσουν τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη και συνεπώς την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στην αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης με τους PPIs. Μελέτες παρατήρησης στις οποίες διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση των PPIs στην αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα.⁹⁷ Η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη είναι η μελέτη COGENT η οποία έδειξε ότι η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης σε ασθενείς με ACS που υποβάλλονται σε PCI δεν αυξάνει τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ επιφέρει σημαντική μείωση των γαστρεντερικών επιπλο-

κών σε σχέση με του ασθενείς που δεν έλαβαν ομεπρασόλη.⁹⁸ Η μελέτη αυτή διεκόπη πρόωρα γι αυτό έχει περιορισμένη στατιστική ισχύ για να καταλήξει σε ασφαλή κλινικά συμπεράσματα. Συνεπώς η συγχορήγηση PPIs με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και να περιορίζεται μόνο στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών.⁹⁹ Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με λιπόφιλες στατίνες είναι επίσης ασφαλής όπως έδειξαν τόσο φαρμακοδυναμικές^{100,101} όσο και κλινικές μελέτες.^{102,103} Τέλος, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου δεν φαίνεται να επηρεάζει την κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης.¹⁰²

Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών

Διπυριδαμόλη, Σιλοσταζόλη

Οι αναστολείς των φωσφοδιεστερασών διπυριδαμόλη και σιλοσταζόλη είναι ουσίες που εμφανίζουν αγγειοδιασταλτική και αντιαμοπεταλιακή και δράση.¹⁵ Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους στα αιμοπετάλια είναι η αναστολή των φωσφοδιεστερασών 3 και 5 των κυκλικών νουκλεοτιδίων c-AMP και c-GMP, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοαιμοπεταλιακής συγκέντρωσης των νουκλεοτιδίων αυτών τα οποία αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.¹⁵ Επιπρόσθετα, η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη δέσμευση-μεταφορά της αδενοσίνης στα κύτταρα.^{15,104} Η απορρόφηση της κλασικής φαρμακοτεχνικής μορφής διπυριδαμόλης ποικίλλει, ενώ η βιοδιαθεσιμότητά της είναι χαμηλή. Απεκκρίνεται διαμέσου της χοληφόρου οδού, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 10 h¹⁵ (Πίνακας 1). Ο συνδυασμός διπυριδαμόλης και ασπιρίνης είναι περισσότερο αποτελεσματικός σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη¹⁰⁵ αλλά όχι σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη¹⁰⁶ ως προς τη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε αντίθεση με τη διπυριδαμόλη, η σιλοσταζόλη δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη στην Ελλάδα.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa

Η ενεργοποίηση του αιμοπεταλιακού γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα-ιντεγκρίνη GPIIb/IIIa και η πρόσδεση σ' αυτόν του ινωδογόνου αποτελεί το τελικό κοινό μονοπάτι της συσσύρευσης των αιμο-

πεταλίων. Συνεπώς οι ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa αναστέλλουν την πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα και τη συσσύρευση των αιμοπεταλίων, ανεξάρτητα από τον αγωνιστή που προκάλεσε την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση (Εικόνα 2).¹⁰⁷ Κατά συνέπεια, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa είναι ισχυρά αντιαμοπεταλιακά φάρμακα με καλή κλινική αποτελεσματικότητα αλλά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.^{108,109} Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες στην τιτλοποίηση της δόσης, χορηγούνται ενδοφλεβίως και η χρήση τους περιορίζεται, κατά κύριο λόγο, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την PCI σε ασθενείς με συγκεκριμένες ενδείξεις.^{108,109} Σήμερα είναι διαθέσιμες 3 φαρμακευτικές ουσίες, η αμπιξιμάμπη, η επιφιμαπατίδη και η τιροφιμπάνη (Πίνακας 1).

Η αμπιξιμάμπη είναι ένα χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα και αποτελεί ένα μη συναγωνιστικό μη αντιστρεπτό αναστολέα του GPIIb/IIIa. Η επιφιμαπατίδη είναι ένα κυκλικό επταπεπτιδίο και η τιροφιμπάνη ένας μη πεπτιδικός (πεπτιδομιμητικός) αναστολέας. Τα φάρμακα αυτά συνδέονται εκλεκτικά στην υπομονάδα αIIb του υποδοχέα και αναστέλλουν μη συναγωνιστικά και αντιστρεπτά την πρόσδεση του ινωδογόνου. Έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (επιφιμαπατίδη 2,5h και τιροφιμπάνη 2h) και συνεπώς χρειάζεται συνεχής ενδοφλέβια έγχυση για αποτελεσματική αντιαμοπεταλιακή δράση.¹⁰⁷ Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κυριότερες κλινικές μελέτες των ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa.

Αντιαμοπεταλιακά φάρμακα υπό διερεύνηση

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1

Η θρομβίνη είναι μια σερινο-πρωτεάση η οποία συμβάλλει καθοριστικά στο μηχανισμό της πήξης και επίσης αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αγωνιστές των αιμοπεταλίων.¹¹⁰ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη θρομβίνη γίνεται με την πρόσδεσή της στους ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς της, γνωστοί ως υποδοχείς ενεργοποιούμενοι από πρωτεάσες (Protease-Activated Receptors, PARs). Η ενεργοποίηση των ανθρώπινων αιμοπεταλίων από τη θρομβίνη γίνεται κυρίως διαμέσου του PAR-1, ενώ δευτερεύοντα ρόλο διαδραματίζει ο υποδοχέ-

Πίνακας 3. Μελέτες ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa σε ACS

Μελέτη	Παράγοντας	n	Αποτελέσματα	Σχόλια
Non-STEMI				
ISAR-REACT 2 (2006)	Αμπουξιμάμπη vs εικονικό φάρμακο	2.022	RRR του ΠΚΣ 25% στις 30 ημ., P=0,03 με υφιστάμενο όφελος στον 1 χρ. P=0,012	Όφελος σε ασθενείς με ανεβασμένη καρδιακή τροπονίνη στις 30 ημέρες και σε όλους τους ασθενείς στον 1 χρόνο. Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν προηγουμένως με 600 mg κλοπιδογρέλης
EARLY-ACS (2009)	Πρώιμη vs όψιμη χορήγηση Επτιφιμαπατίδης	9.492	Καμία διαφορά στο ΠΚΣ (9,3% vs 10,0%, P=0,23) μεταξύ ομάδων πρώιμης και όψιμης χορήγησης Επτιφιμαπατίδης	Τάση προς λιγότερους θανάτους/ AMI στις 30 ημέρες (11,2% vs 12,3%, P=0,08) αλλά περισσότερες αιμορραγίες και μεταγγίσεις με την πρώιμη χορήγηση Επτιφιμαπατίδης
ACUITY (2006)	Μπιβαλιουδίνη vs Μπιβαλιουδίνη και A-GP vs Ηπαρίνη και A-GP	13.919	Μπιβαλιουδίνη μόνη μη κατώτερη για ΠΚΣ (7,8% vs 7,3%, P=0,32), λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (3,0% vs 5,7%, P<0,001) και καθαρό κλινικό όφελος (10,1% vs 11,7%, P=0,02)	–
STEMI				
FINESSE (2008)	Αμπουξιμάμπη ± μισή δόση θρομβολυτικού Ρετεπλάση vs εικονικό φάρμακο	2.425	Καμία διαφορά στο ΠΚΣ σε συνδυασμό (A-GP και θρομβολυτικό) ή A-GP vs εικονικό φάρμακο (9,8% vs 10,5% vs 10,7%, P=0,55)	Περισσότερες μη ενδοκρανιακές μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI μέχρι την έξοδο, με το συνδυασμό (A-GP και θρομβολυτικού) (14,5% vs 10,1% vs 6,9%, P<0,05)
On-TIME 2 (2008)	Υψηλή δόση Τιροφιμπάνης vs εικονικό φάρμακο πριν από PCI	984	Σημαντικά μικρότερης έκτασης μέση μετατόπιση του διαστήματος ST μετά από PCI με Τιροφιμπάνη (3,6 mm vs 4,8 mm, P=0,003)	Δόση φόρτισης Κλοπιδογρέλης, 600 mg
HORIZONS-AMI (2008)	Μπιβαλιουδίνη vs συνδυασμού μη κλασματοποιημένης Ηπαρίνης και A-GP	3.602	ΠΚΣ (ισχαιμία και αιμορραγία) μικρότερες στην ομάδα της Μπιβαλιουδίνης (9,2% vs 12,1%, P=0,05)	Μείωση των αιμορραγιών με μπιβαλιουδίνη (4,9% ως 8,3%, P<0,001) αλλά αύξηση της θρόμβωσης stent (1,3% vs 0,3%, P<0,001)

ACS: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome)

A-GP: Ανταγωνιστές GPIIb/IIIa

AMI: Οξύ Έμφραγμα μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction)

Non-STEMI: Έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST (non- ST segment Elevation Myocardial Infarction)

ΠΚΣ= Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (primary endpoint)

PCI: Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention)

STEMI: Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction)

ας PAR-4.⁸³ Δύο ανταγωνιστές του PAR-1, το Voraxar και το Atoraxar μελετήθηκαν σε κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 (Εικόνα 2).^{111,112} Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του voraxar, έγινε στις μελέτες φάσης 3, TRA-CER (The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)¹¹³ και TRA-2P-TIMI 50 (Thrombin-Receptor Antago-

nist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events).¹¹⁴ Η μελέτη TRA-CER δεν έδειξε κλινικό όφελος σε σχέση με τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και διεκόπη πρόωρα εξαιτίας της αύξησης των περιστατικών με ενδοκρανιακή αιμορραγία ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Η μελέτη TRA-2P-TIMI 50, η οποία ολοκληρώθηκε πρόσφατα, εκτίμησε την κλινική αποτελεσματικότητα του

φαρμάκου μόνο σε ασθενείς με προηγούμενο AMI ή PAD, γιατί η χορήγησή του σε ασθενείς που εμφάνισαν ΑΕΕ πριν την ένταξη ή κατά τη διάρκεια της μελέτης, συνοδεύτηκε από αύξηση των ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Η αναστολή του υποδοχέα PAR-1 από το Votaraχαρ μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με σταθερή νόσο που έπαιρναν κλασική θεραπεία, αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας.¹¹⁴ Το atoraxar μελετήθηκε στις κλινικές μελέτες φάσης 2, J-LANCELOT¹¹⁵ και LANCELOT ACS.¹¹⁶ Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου δεν ήταν τα αναμενόμενα και η περαιτέρω κλινική αξιολόγηση του atoraxar έχει ανασταλεί. Συνεπώς, παρά τα τεκμηριωμένα αποτελέσματα ως προς το σημαντικό ρόλο του PAR-1 στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το μηχανισμό δράσης των ανταγωνιστών του υποδοχέα αυτού, η κλινική χρησιμότητα των αναστολέων αυτών χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Νεώτεροι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12

Καργελόρη

Η καργελόρη είναι ένα τριφωσφορικό ανάλογο της αδενοσίνης, που έχει ισχυρή, άμεση, αντιστρεπτή αναστολή του υποδοχέα του ADP των αιμοπεταλίων P2Y12. Πρόκειται για ένα συναγωνιστικό αναστολέα του P2Y12 που είναι διαθέσιμος σε ενδοφλέβια μορφή. Έχει ταχεία έναρξη δράσης (μερικά δευτερόλεπτα) και μικρό χρόνο ημιζωής (6 min). Η ανασταλτική δράση της καργελόρης αναστρέφεται σε 60 min μετά τη διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου. Αποικοδομείται και απενεργοποιείται γρήγορα από μία ADPάση που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων.¹¹⁷ Η καργελόρη, μελετήθηκε στις μελέτες CHAMPION-PLATFORM¹¹⁸ και CHAMPION-PCI.¹¹⁹ Και οι δύο μελέτες απέτυχαν στο να δείξουν υπεροχή της καργελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Σε μια πρόσφατη μελέτη (μελέτη BRIDGE) η καργελόρη χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση (0,75 μg/kg/min) σε ACS ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με θειενοπυριδίνη και προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε CABG. Η καργελόρη χορηγήθηκε μετά τη διακοπή της θειενοπυριδίνης για τουλάχιστον 48h και διεκόπη 1-6h πριν την επέμβαση.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση καργελόρης διατηρεί σε επαρκές επίπεδο την αναστολή της αιμοπεταλιακής ενεργότητας που είχε επιτευχθεί με τη θειενοπυριδίνη, χωρίς να υπάρχουν μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές, ένδειξη ότι η ενδοφλέβια χορήγηση καργελόρης αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή αντιμετώπιση των ασθενών κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ της διακοπής της από του στόματος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και της επέμβασης.¹²⁰

Ελινογρέλη

Η ελινογρέλη είναι ένας νέος, άμεσος, αντιστρεπτός, συναγωνιστικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y12 ο οποίος βρίσκεται υπό διερεύνηση για την εφαρμογή του στη θεραπεία των ACS. Είναι διαθέσιμος και σε ενδοφλέβια και σε από του στόματος μορφή και αυτό έχει πολύ σημαντικό όφελος, καθώς του προσδίδει τη δυνατότητα της εύκολης μετατροπής από βραχυχρόνια ενδοφλέβια σε μακροχρόνια από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Ο μέσος όρος ημίσειας ζωής των 40 mg ελινογρέλης στο πλάσμα είναι περίπου 11 ώρες.¹²¹ Στην τυχοποιημένη μελέτη INNOVATE-PCI, η χορήγηση ελινογρέλης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη PCI επέφερε ταχύτερη και πιο ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη,¹²² δεν παρατηρήθηκαν, όμως, σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα στις 25 ώρες ή στις 120 ημέρες παρακολούθησης. Επίσης, η θεραπεία με ελινογρέλη συσχέτισθηκε με περισσότερες αιμορραγίες, κυρίως στο σημείο της παρακέντησης, με δύσπνοια, καθώς και με αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ελινογρέλης βρισκόταν υπό διερεύνηση στη μελέτη φάσης 3, ECLIPSE.¹²³ Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα και το πρόγραμμα ανάπτυξης της ελινογρέλης από τη χορηγό εταιρεία δεν θα συνεχιστεί.

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή πρόληψη της αθηροθρόμβωσης

Οι πρώτες αναφορές για τη δράση της ασπιρίνης στην πρόληψη του AMI έγιναν το 1948 και τις δεκαετίες του 1980-90 έγιναν πολλές μεγάλες δι-

πλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνοντας στην πλειοψηφία τους σημαντικό όφελος από τη χορήγηση ασπιρίνης. Εξειδικεύοντας τα δεδομένα στη μετα-ανάλυση του 2005¹²⁴ η ασπιρίνη δίνει σημαντικό όφελος στη μείωση των AMI στους άντρες και σημαντικό όφελος στη μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ στις γυναίκες. Ως προς την κατάλληλη δόση της ασπιρίνης δεν έχει φανεί επιπλέον όφελος αυξάνοντας τη δόση πέραν των 75-150 mg, οδηγώντας τη δόση αυτή να έχει καθιερωθεί ως η ιδανική ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου.¹²⁵ Οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη του AMI σε άντρες 45-79 ετών και του ισχαιμικού ΑΕΕ στις γυναίκες 55-79 ετών.¹²⁶

Μεγάλα ερωτηματικά έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη θέση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη των διαβητικών ασθενών λόγω της αποτυχίας να δείξουν όφελος στην πρωτογενή πρόληψη τριών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας συνιστούν τη χορήγηση ασπιρίνης 75-162 mg ημερησίως στην πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ή 2 και με υπολογιζόμενο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο > 10%, σύμφωνα με το μοντέλο πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου «Framingham risk score».¹²⁷ Αιτίες των περιορισμών που τίθενται στον απόλυτο κίνδυνο CAD και στην ηλικία για την ένδειξη της χορήγησης ασπιρίνης αποτελεί ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα ή η εγκεφαλική αιμορραγία. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη τα δεδομένα είναι λιγότερο σαφή. Δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα μελετών για άλλα φάρμακα στην πρωτογενή πρόληψη.^{128,129} Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) στην πρωτογενή πρόληψη έδειξε αυξημένα ποσοστά αιμορραγιών χωρίς επιπρόσθετα κλινικά οφέλη, έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη.¹³⁰

Η θέση της ασπιρίνης σήμερα ως φάρμακο επιλογής στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων έχει αρχίσει να θεωρείται λιγότερο σημαντική συγκριτικά με αυτό που πιστεύαμε πριν μια δεκαετία (ειδικά στους διαβητικούς).¹³⁰ Ωστόσο, τα δεδομένα από τις μεγάλες μελέτες και η απουσία στοιχείων για τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα καθιστούν την ασπιρίνη ως φάρμακο επιλογής σε άτομα με καρδιαγγειακό κίνδυνο που υπερτερεί των δυνητικών αιμορραγικών επιπλοκών.¹³¹

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση

Η θρομβόλυση είναι καθιερωμένη θεραπεία για το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) με συγκεκριμένες ενδείξεις. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί συμπληρωματική θεραπεία που βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης. Σε όλους τους ασθενείς με STEMI η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατό πριν τη θρομβόλυση. Σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν ήδη ασπιρίνη, προτείνεται δόση εφόδου 160-325 mg σε μασώμενη (μη εντεροδιαλυτή) μορφή ή 250 mg ενδοφλεβίως. Η δόση συντήρησης είναι 75-160 mg μια φορά ημερησίως.¹³²

Η κλοπιδογρέλη χορηγούμενη παράλληλα με θρομβόλυση και ασπιρίνη, διευκολύνει την ταχεία επαναιμάτωση, βελτιώνει τη βατότητα της ενόχου αρτηρίας και προφυλάσσει από πιθανή επανέμφραξη της, χωρίς αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Έτσι η κλοπιδογρέλη βρέθηκε ότι μειώνει (στις πρώτες 30 ημέρες) τη συνολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα, την πιθανότητα υποτροπιάζουσας ισχαιμίας, ενώ οδηγεί σε μείωση της ανάγκης για επείγουσα επαναγγείωση κατά 20% περίπου. Η δράση της κλοπιδογρέλης χωρίς την παρουσία ασπιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών. Στις περιπτώσεις που μετά τη θρομβόλυση γίνει προγραμματισμένη PCI, πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, η προηγηθείσα χορήγηση κλοπιδογρέλης κατά τη φάση της θρομβόλυσης, μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα και ελαττώνει την πιθανότητα ισχαιμικών επιπλοκών, χωρίς αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Η κλοπιδογρέλη χορηγείται σε δόση εφόδου 300 mg εφάπαξ, το ταχύτερο δυνατό (προτείνεται σε ηλικία > 75 ετών η δόση αυτή να είναι μόνο 75 mg). Η δόση συντήρησης είναι 75 mg, 1 φορά ημερησίως.¹³³⁻¹³⁶ Η πρασουγρέλη και η τικαγροερόλη, δεν συνιστώνται για συγχορήγηση με θρομβόλυση, καθώς τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ακόμα δοκιμασθεί σε τέτοιους ασθενείς.

Οι αναστολείς των υποδοχέων GPIIb/IIIa δεν

έχουν θέση ως συμπληρωματική θεραπεία στη θρομβόλυση. Δοκιμάσθηκε ο συνδυασμός χορήγησης μισής δόσης θρομβολυτικού και πλήρους δόσεως αμπιοξιμάμπης με απογοητευτικά αποτελέσματα, καθώς παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγιών, χωρίς μείωση της θνητότητας.¹³⁶

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με πρωτογενή PCI

Σε ασθενείς που έπαιρναν ήδη χρονίως ασπιρίνη σε καθημερινή βάση, θα πρέπει να δοθεί μια επιπρόσθετη δόση 75-325 mg σε μη εντεροδιαλυτή (μασώμενη) μορφή πριν την PCI. Σε ασθενείς που δεν έπαιρναν ασπιρίνη από μακρού σε καθημερινή βάση, ισχύει ό,τι και στις προηγούμενες περιπτώσεις. Η δόση συντήρησης είναι 75-100 mg σε καθημερινή βάση επ' αόριστον.¹³⁶

Σε όλους τους ασθενείς με STEMI που σχεδιάζεται PCI, συνιστάται δόση φόρτισης με ανταγωνιστή του υποδοχέα του ADP. Πιο συγκεκριμένα, με μία από τις θειονουριδίνες κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη ή με την τικαγρελόρη ως εξής:

1. Τικαγρελόρη 180 mg όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν ή κατά το χρόνο της πρωτογενούς PCI^{59,137,138}
2. Πρασουγρέλη σε δόση 60 mg πριν ή κατά τη διάρκεια πρωτογενούς PCI^{136,138,139}
3. Κλοπιδογρέλη 600 mg θα πρέπει να δίνονται όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν ή κατά το χρόνο της πρωτογενούς PCI^{136,138,139}

Το ιδανικό χρονικό διάστημα χορήγησης πριν την PCI δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Η γενική αρχή που πρέπει να τηρείται είναι «όσο το γρηγορότερο τόσο το καλύτερο».

Η διάρκεια της διπλής αντιαμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και ανταγωνιστή του υποδοχέα του ADP μετά την PCI με τοποθέτηση γυμνού μεταλλικού stent (bare metal stent; BMS) ή φαρμακευτικά επικαλυμμένου stent (drug-eluting stent; DES), θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 12 μήνες με 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης^{136,138,139} ή 10 mg ημερησίως πρασουγρέλης^{136,138,139} ή 90 mg δύο φορές ημερησίως τικαγρελόρης.^{137,138} Η πρασουγρέλη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, ηλικίας άνω των 75 ετών ή βάρους κάτω των 60 Kg.¹³⁸

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της PCI ή και πριν την έναρξή της. Η αμπιοξιμάμπη έχει δοκιμασθεί περισσότερο και πολλαπλές μελέτες δείχνουν ότι μειώνεται η θνητότητα και το επανέμφραγμα χωρίς αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών.¹⁴⁰

Σε πρόσφατες μελέτες η επιφιμιπατίδη έχει συγκρίσιμη με την αμπιοξιμάμπη αποτελεσματικότητα¹⁴¹ και η τιροφιμπάνη σε προνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή χορήγηση πριν την PCI έδειξε καλά αποτελέσματα.¹⁴²

Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία επαναιμάτωσης

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως ασπιρίνη, χορηγείται ασπιρίνη σε δόση φόρτισης 150-325 mg από του στόματος (σε ευαπορροφήσιμη μασώμενη ή διαλυμένη και όχι σε εντεροδιαλυτή μορφή, για να επιτευχθεί ταχεία και συνεπής απορρόφηση) ή 250-500 mg ενδοφλεβίως όταν δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα¹³⁶ και ακολούθως δόση συντήρησης 75-100 mg ημερησίως από του στόματος επ' αόριστον. Στους ασθενείς αυτούς, επίσης, συνιστάται η χορήγηση κλοπιδογρέλης 75 mg ημερησίως από του στόματος και για 14 τουλάχιστον ημέρες.^{136,143,144} Η παράταση χορήγησης κλοπιδογρέλης για 12 μήνες θεωρείται εύλογη.^{136,139,143,144}

Ασταθής στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina, UA) και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ST segment Elevation Myocardial Infarction, non-STEMI) εμφανίζουν ενδονοσοκομειακή θνητότητα περίπου 2-4%.¹⁴⁵ Παρόμοια είναι και η θνητότητα των πρώτων 30 ημερών, ενώ στο πρώτο εξάμηνο η θνητότητα φθάνει το 10%.^{146,147}

Ασπιρίνη

Η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με UA/non-STEMI ελαττώνει την πιθανότητα νέου AMI, εγκεφαλικού ή αγγειακού θανάτου κατά 46%.¹²⁵ Η καταλληλότερη δόση ασπιρίνης σε ασθενείς με UA/non-STEMI δεν έχει διευκρινισθεί σε μελέτη σύγκρισης διαφορετικών δόσεων.

1. Συνιστάται η χορήγηση (μη εντερο-διαλυτής) μασώμενης ασπιρίνης 160-325 mg σε ασθενείς με UA/non-STEMI για ελαχιστοποίηση του χρόνου έναρξης της δράσης της.¹²⁵ Η ενδοφλέβια χορήγηση ασπιρίνης αν και αποτελεί εναλλακτική μέθοδο χορήγησης, δεν έχει δοκιμασθεί σε μελέτες.

Στη συνέχεια συστήνεται καθημερινή ημερήσια χορήγηση 81-160 mg για δευτερογενή πρόληψη. Υψηλότερες ημερήσιες δόσεις δε φαίνεται πως είναι αποτελεσματικότερες, αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.

2. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (προηγούμενο ιστορικό ή προδιαθεσικοί παράγοντες), η χορήγηση μικρότερης δόσης ασπιρίνης 81 mg ημερησίως, ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.¹⁴⁸

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ P2Y12

Κλοπιδογρέλη

Όλοι οι ασθενείς με UA/non-STEMI πρέπει να λάβουν 300 mg κλοπιδογρέλης μαζί με την κλασική αγωγή με ασπιρίνη σαν θεραπεία εφόδου. Ακολούθως πρέπει να λαμβάνουν 75 mg ημερησίως.^{149,150} Στους ασθενείς όπου έχει επιλεγεί η επεμβατική στρατηγική (στεφανιογραφία /PCI) θα πρέπει η δόση εφόδου να είναι 600 mg, στη συνέχεια 150 mg ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες¹⁵¹ και ακολούθως 75 mg ημερησίως.

Η δόση αυτή ενδέχεται να ωφελεί ακόμη και ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε θεραπεία συντήρησης με κλοπιδογρέλη για περισσότερο από 10 ημέρες.¹⁵²

Πρασουγρέλη

Η σύγκριση της πρασουγρέλης με την κλοπιδογρέλη έγινε στη μελέτη TRITON TIMI 38 όπου συμμετείχαν 10.074 ασθενείς με UA/non-STEMI που αντιμετωπίστηκαν με PCI. Η χορήγηση πρασουγρέλης, 60 mg δόση φόρτισης και 10 mg ημερησίως έναντι 300 mg κλοπιδογρέλης και 75 mg ημερησίως στη συνέχεια για 15 μήνες συνοδεύτηκε από σημαντική ελάττωση της καρδιαγγειακής θνητότητας/AMI/AEE (9,9% έναντι 12,1% [$p < 0,001$], αντίστοιχα). Υπήρξε επίσης σημαντική ελάττωση του κινδύνου θρόμβωσης των stents με την πρασουγρέλη (1,1% έναντι 2,4% [$p < 0,001$] αντίστοιχα). Παρατηρήθηκε ωστόσο αύξηση της κατά TIMI αιμορραγίας με την πρασουγρέλη (2,4% έναντι 1,8% [$p = 0,03$] αντίστοιχα).⁵⁰

Σημειώνεται ότι η δοσολογία αυτή της πρασουγρέλης (60 mg φόρτιση και 10 mg ημερησίως) συγκρίθηκε με τη χαμηλή δόση της κλοπιδογρέλης (300 mg φόρτιση και 75 mg ημερησίως). Εν τούτοις in

vitro μελέτες έδειξαν ότι η παραπάνω δόση της πρασουγρέλης ήταν αποτελεσματικότερη στην αναστολή των αιμοπεταλίων ακόμη και από τη μεγάλη δόση κλοπιδογρέλης (600 mg φόρτιση και 150 mg ημερησίως).⁵⁰

Η φόρτιση με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να γίνεται πριν τη διαγνωστική στεφανιογραφία (ακόμη και μέσα στο εργαστήριο) και όχι να αναβάλλεται μέχρι να γίνει γνωστή η στεφανιαία ανατομία με το σκεπτικό ότι τα αποτελέσματα μπορεί να είναι τέτοια ώστε να οδηγήσουν σε χειρουργείο.^{152,153} Ακόμη και σε τέτοια περίπτωση, το εξαιρετικά επείγον CABG είναι σπάνιο, ενώ οι ασθενείς με UA/non-STEMI χρειάζονται άμεση αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τους. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τα ACS χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST συνιστούν τη χορήγηση της πρασουγρέλης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση κλοπιδογρέλης και με γνωστή ανατομία των στεφανιαίων αγγείων.¹⁵¹

Σε άλλες περιπτώσεις επαναιμάτωσης, η χορήγηση της πρασουγρέλης μπορεί να γίνει και σε ασθενείς με άγνωστη στεφανιαία ανατομία που ελάμβαναν προηγουμένως κλοπιδογρέλη.^{138,151}

Η πρασουγρέλη ιδιαίτερα συνιστάται να χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο και ελάχιστη πιθανότητα για καρδιοχειρουργική επαναιμάτωση. Η πρασουγρέλη θα πρέπει να διακόπτεται για 7 ημέρες πριν από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ η κλοπιδογρέλη 5 ημέρες και η τικαγρελόρη 7 ημέρες¹⁵⁴.

Τικαγρελόρη

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η δράση της τικαγρελόρης συνοδεύεται, τουλάχιστον φαρμακοδυναμικά, με ταχύτερη αναστολή των P2Y12 υποδοχέων όπως και ταχύτερη επάνοδο της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η τικαγρελόρη συγκρίθηκε με την κλοπιδογρέλη στη μελέτη PLATO.⁵³ Η τικαγρελόρη συνιστάται ως μία από τις αρχικές επιλογές για ασθενείς με UA/non-STEMI (180 mg δόση φόρτισης και 90 mg x 2 ημερησίως) ανεξάρτητα από την ακολουθούμενη στρατηγική και ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία ή όχι με κλοπιδογρέλη. Αρχική επιλογή αποτελεί επίσης η πρασουγρέλη (σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει κάποιον αναστολέα P2Y12 και στους οποίους προγραμματίζεται PCI). Αν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, μπορεί να λάβει κλοπιδογρέλη.¹⁵¹

Διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από εμφύτευση stent

Συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διάρκειας 12 μηνών για ασθενείς που έλαβαν DES. Η σύσταση αυτή θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν βασίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά είναι αποδοχή συναίνεσης ειδικών με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία. Όμως, είναι γνωστό ότι στην περίπτωση των DES ακόμη και όψιμη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μπορεί να συνοδεύεται από όψιμη θρόμβωση των stent.¹⁴⁰

Μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη διερευνούν την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής τόσο με κλοπιδογρέλη όσο και με πρασουγρέλη.¹⁵⁵ Σε πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη (6 μήνες σε σύγκριση με 24 μήνες) σε 2.013 ασθενείς με ένδειξη για τοποθέτηση stent.¹⁵⁶ Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε τόσο ασθενείς με σταθερή CAD όσο και ασθενείς με ACS (PCI σε επείγουσα βάση). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν ο συνδυασμός ολικής θνητότητας, AMI και AEE διεφέρε μεταξύ των δύο ομάδων στα δύο έτη παρακολούθησης (10,1% για 24μηνη διάρκεια αγωγής vs 10,0% για 6μηνη διάρκεια αγωγής). Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στην ομάδα της 24μηνης διάρκειας αγωγής. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι το όφελος σε σχέση με τον αιμορραγικό κίνδυνο από την παρατεταμένη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αν και ενδεχομένως υπάρχει, έχει ίσως υπερεκτιμηθεί.

Διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από ACS, UA/non-STEMI πριν τους 12 μήνες ανεξαρτήτως PCI δεν συνιστάται διότι αυξάνεται ο κίνδυνος υποτροπής των ισχαιμικών επεισοδίων.¹⁵⁷ Μετά από εμφύτευση stent επίσης η πρόωμη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent, η οποία συνοδεύεται με θνητότητα που φθάνει ως και 45%.

Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος αιμορραγίας από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent επί διακοπής της αγωγής. Εάν είναι εφικτό, η επέμβαση θα πρέπει να αναβάλλεται πέραν του 6μήνου για DES δεύτερης και τρίτης γενιάς, και πέραν του έτους για DES πρώτης γενιάς ή για ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.

Εάν η διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής

αγωγής είναι επιτακτική, τότε συνιστάται η διακοπή μόνο της κλοπιδογρέλης εάν είναι αποδεκτό από τον αιμορραγικό κίνδυνο της ασπιρίνης. Διακοπή και των δύο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων δεν συνιστάται πέραν των 10-15 ημερών το πρώτο εξάμηνο μετά τοποθέτηση DES.¹⁵⁸

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) δεν αποτελούν αποδεδειγμένο υποκατάστατο της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε περίπτωση διακοπής τους για προφύλαξη από θρόμβωση των stent.

Σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου συνιστάται η νοσηλεία σε νοσοκομείο με δυνατότητες PCI και πιθανόν η κάλυψη με μικρού μοριακού βάρους ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa μέχρι την παραμονή της χειρουργικής επέμβασης.¹⁵⁸

Η ενδοφλέβια χορήγηση καργελόρης σε ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση stent εξαιτίας ACS που πρέπει να διακόψουν τις θειονουριδίνες για να υποβληθούν σε επείγουσα CABG, διατηρεί ικανοποιητικό επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων, όπως έδειξε η πρόσφατη μελέτη BRIDGE¹²⁰.

Χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων αποτελεί σήμερα συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με ACS, ιδιαίτερα στους υψηλού κινδύνου ασθενείς. Η συστηματική χορήγηση θειονουριδινών, η εξέλιξη των από του στόματος χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και η προσθήκη νεωτέρων καθώς και η χρήση των stent σε ευρεία κλίμακα, έχει θέσει υπό αμφισβήτηση την αναγκαιότητα χρήσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Προγραμματισμένη PCI μετά από φόρτιση με 600 mg κλοπιδογρέλης

Δεν συνιστάται η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa, σε ασθενείς που έχουν φορτισθεί τουλάχιστον πριν από 2 ώρες με κλοπιδογρέλη 600 mg γιατί οι αιμορραγικές επιπλοκές είναι περισσότερες και αντισταθμίζουν πιθανά αντι-ισχαιμικά οφέλη.¹⁵⁹ Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με ΣΔ. Συνιστώνται μόνο αν υπάρχουν επιπλοκές που απαιτούν τη χρήση τους (θρόμβος, επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή), ή και σαν αντιαιμοπεταλιακή κάλυψη αν οι ασθενείς δεν έχουν φορτισθεί με κλοπιδογρέλη 600 mg πρότερα.¹⁶⁰

Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Η πρόωμη χορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa, δεν προσφέρει όφελος σε σχέση με την εκλεκτική χορήγηση κατά τη διάρκεια της PCI σε ασθενείς με non-STEMI. Η χορήγηση των GPIIb/IIIa πρέπει να συνδυάζεται με τη σχετικά πρόωμη επεμβατική θεραπεία σε ασθενείς με non-STEMI.¹⁶¹ Η μελέτη ISAR-REACT 1 δεν έδειξε οφέλη από την ευρεία χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa σε ασθενείς με non-STEMI.¹⁵⁹ Όπως προκύπτει όμως από τη μελέτη ISAR-REACT 2 σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, η χορήγηση αμιπαιξιμάμπης, μετά τη φόρτιση με κλοπιδογρέλη 600 mg παρέχει πρόσθετο όφελος χωρίς να προκαλεί σημαντική αύξηση των αιμορραγιών, αλλά μόνο στους ασθενείς με θετική τροπονίνη.¹⁴⁰

Στη μελέτη TRITON-TIMI 38 η συγχορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη ανήλθε σε ποσοστό 55%. Στη μελέτη αυτή το όφελος από τη χορήγηση της πρασουγρέλης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ήταν περισσότερο εμφανές όταν συγχορηγήθηκε με ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa.¹⁶² Αντίστοιχο πρόσθετο όφελος προκύπτει και με τη συγχορήγηση τικαγρελόρης και ανταγωνιστών του GPIIb/IIIa στη μελέτη PLATO (~35% των ασθενών έλαβαν ανταγωνιστές του GPIIb/IIIa).⁵⁹

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Η τυχαιοποιημένη μελέτη FINESSE¹⁶³ δεν έδειξε όφελος από τη χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa αλλά υπάρχουν καταγραφές, μετα-αναλύσεις και αναλύσεις υπό-ομάδων από προοπτικές μελέτες που δείχνουν οφέλη.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη On-TIME 2 μελετήθηκαν ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI. Η ιδιαιτερότητα της μελέτης είναι ότι οι ασθενείς διαγνώστηκαν στο ασθενοφόρο ή στο νοσοκομείο που εμφανίστηκαν αρχικά και όλοι έλαβαν είτε υψηλή δόση τιροφιμπάνης είτε εικονικό φάρμακο με τη διάγνωση του οξέος AMI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 600 mg κλοπιδογρέλης και 350 mg ασπιρίνη. Η υποχώρηση της ανάσπασης του διαστήματος ST ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της τιροφιμπάνης πριν και 60 λεπτά μετά την PCI. Στον ένα χρόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε

πρωτογενή PCI (το 84% των ασθενών της μελέτης) η θνητότητα είχε την τάση να ελαττωθεί στις 30 ημέρες ($p=0,051$), η οποία διατηρήθηκε και στον ένα χρόνο της παρακολούθησης ($p=0,08$), χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Ιδιαίτερα επωφελής ήταν η χορήγηση τιροφιμπάνης όταν αυτή γινόταν σύντομα από την έναρξη των συμπτωμάτων.¹⁴² Αντίθετα η μελέτη BRAVE-3 δεν έδειξε οφέλη από τη συγχορήγηση αμιπαιξιμάμπης και ηπαρίνης μετά από φόρτιση με 600 mg κλοπιδογρέλης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, αφού δεν υπήρξε ελάττωση του μεγέθους του AMI ούτε βελτίωση στην έκβαση των ασθενών.¹⁶⁸ Το αν η ενδοστεφανιαία χορήγηση πλεονεκτεί από την ενδοφλεβία σε ασθενείς με STEMI διερευνήθηκε στη μελέτη CICERO. Η μελέτη έδειξε καλύτερη μυοκαρδιακή αιμάτωση με την ενδοστεφανιαία χορήγηση αμιπαιξιμάμπης αντί της ενδοφλέβιας.¹⁶⁹

Συμπερασματικά, τα κλινικά δεδομένα είναι ετερογενή όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της πρόωμης χορήγησης των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ACS.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε σταθερή στεφανιαία νόσο

Με τον όρο σταθερή ή χρόνια CAD αναφερόμαστε σε ασθενείς που απέχουν τουλάχιστον ένα έτος από την εκδήλωση ACS.¹⁷⁰ Η σημαντικότερη πηγή δεδομένων για το ρόλο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια σταθερή CAD προέρχεται από τη μετα-ανάλυση των Antithrombotic Trialists' Collaboration.¹²⁵ Στην ανάλυση αυτή η μέση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 27 μήνες και η χορήγηση ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (34 για κάθε 1.000 ασθενείς υπό θεραπεία) και της θνησιμότητας (14 καρδιαγγειακοί θάνατοι για κάθε 1.000 ασθενείς υπό θεραπεία). Τα δεδομένα αυτά όμως υποβλήθηκαν σε μερική αναθεώρηση από την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση των Antithrombotic Trialists' Collaboration,¹³⁰ όπου η χορήγηση ασπιρίνης σε δόσεις από 50 ως 500 mg ημερησίως συνοδεύτηκε από βελτίωση της καρδιαγγειακής αλλά όχι της μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ενώ διαπιστώθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ. Βέβαια, και σε αυτή την ανάλυση υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 10%.

Η προσπάθεια να συστηματοποιηθεί η χρήση των

αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς αυτούς εκφράστηκε με την έκδοση των σχετικών οδηγιών από την Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία και τις Αμερικανικές καρδιολογικές εταιρείες,^{19,171,172} που παρά τη διαρκή τους ανανέωση βασίζονται σε δεδομένα των προηγούμενων δεκαετιών. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς σήμερα, που βρίσκονται σε χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω της πιο συστηματικής εφαρμογής των νεώτερων θεραπειών, να θεραπεύονται με βάση μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς υψηλότερου βασικού κινδύνου όπως ήταν οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες που διεξήχθησαν πριν 10 ως 20 χρόνια.

Υπάρχει ακόμα προβληματισμός για τη βέλτιστη δοσολογία ασπιρίνης. Παρόλα αυτά, η προτεινόμενη δόση για μακροχρόνια χορήγηση είναι 100 mg ημερησίως. Ισχυρά δεδομένα για σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δοσολογικών σχημάτων δεν υπάρχουν γιατί λείπουν οι ειδικά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Υπάρχουν όμως περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια σε διαφορετικές δόσεις και φαίνεται ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας του πεπτικού αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της δόσης από 75 έως 325 mg.¹⁷³ Υπάρχει μια διαφορετική αντιμετώπιση των υψηλών δόσεων ασπιρίνης (325 mg) στις Η.Π.Α., γεγονός που οφείλεται τόσο στα δεδομένα των εκεί μελετών όσο και στο υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος των ασθενών. Αντίθετα, σε μια από τις καλύτερα σχεδιασμένες κλινικές μελέτες στην Ευρώπη, την SAPAT χρησιμοποιήθηκαν 75 mg ασπιρίνης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στη μελέτη αυτή σημειώθηκε 34% μείωση του κινδύνου για έμφραγμα ή καρδιακό θάνατο (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1% ανά έτος θεραπείας) με πολύ μικρό κόστος σε αιμορραγίες γαστρεντερικού (11 έναντι 6 σε 4.000 ασθενείς/έτη θεραπείας).¹⁷⁴

Σε περίπτωση αδυναμίας λήψης ασπιρίνης λόγω σχετικής αντένδειξης, προτείνεται η χρησιμοποίηση της κλοπιδογρέλης. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της κλοπιδογρέλης προέρχονται κυρίως από τη μελέτη CAPRIE,¹⁷⁵ που συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν υποστεί AMI ή ΑΕΕ ή έπασχαν από PAD. Η μελέτη αυτή είχε μεγάλη περίοδο παρακολούθησης (1,9 έτη) συνεπώς επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων και για τους ασθενείς με σταθερή CAD. Η μελέτη CAPRIE έδειξε οριακή ανωτερότητα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με χρόνια σταθερή νόσο (απόλυτη μείωση κινδύνου 0,51% κατ' έτος, P=0,043). Το όφελος από την κλοπιδογρέλη, όμως, αφορούσε κυρίως στους ασθενείς με PAD.

Η τριφλουζάλη συμπληρώνει τη φαρέτρα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια σταθερή CAD. Το φάρμακο αυτό σε δύο τυχαιοποιημέ-

νες μελέτες (TIP μετά από AMI και TACIP μετά από ΑΕΕ)^{176,177} παρουσιάζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη επιδεικνύοντας μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερο ποσοστό μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων. Τέλος, η διπυριδαμόλη δεν αποτελεί σήμερα δόκιμη θεραπευτική επιλογή λόγω μικρής αποτελεσματικότητας και σοβαρού κινδύνου υποκλοπής των στεφανιαίων, φαινόμενο που προκαλεί εμφάνιση νέας ή επιδείνωση προϋπαρχούσης στηθάγχης.

Ο ρόλος των νεώτερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (πρασουγρέλη και τικαγρελόρη) σε ασθενείς με χρόνια σταθερή CAD δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί. Οι μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τα φάρμακα αυτά συμπεριέλαβαν ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.^{50,59} Συνεπώς, από τις μελέτες αυτές δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματική χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε χρόνια CAD. Βέβαια, η πιθανή χορήγηση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με χρόνια CAD αναμένεται να αποτελέσει αντικείμενο ειδικών κλινικών μελετών στο μέλλον.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε εμφύτευση συσκευών σύγκλεισης κολποκοιλιακών ελλειμμάτων και σε συσκευές διαδερμικής εμφύτευσης καρδιακών προσθετικών βαλβίδων

Η σύγκλειση καρδιακών ελλειμμάτων καθώς και η διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (σε υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς), αποτελούν πλέον καθιερωμένες διαδικασίες. Οι παρουσία ξένων σωμάτων δυνατόν να προκαλέσει σημαντική ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης.^{178,179} Για την αποφυγή δημιουργίας θρόμβου και περαιτέρω επιπλοκών, σε αυτές τις επεμβάσεις η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αποτελεί απαραίτητη συννοδό φαρμακευτική αγωγή.

Συσκευές σύγκλεισης

Είναι γνωστό ότι κάθε μη ενδοθηλιοποιημένη συσκευή είναι πολύ πιο θρομβογόνος, άρα ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος αμέσως μετά την επέμβαση παρά αργότερα.¹⁸⁰ Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμ-

μίζουν την ανάγκη της περιεγχειρητικής πλήρους αντιπηξίας με ηπαρίνη καθώς και τις βέλτιστες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και με κλοπιδογρέλη πριν την επέμβαση.

Λόγω της πιθανότητας δημιουργίας θρόμβου είτε στο δεξιό είτε στον αριστερό κόλπο, συνιστάται χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 6 μήνες σε όλους τους ασθενείς μετά από της σύγκλιση των μεσοκολπικών ελλειμμάτων. Η κλινική πρακτική, που όμως δεν βασίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, είναι η συγχορήγηση ημερησίας δόσης 100 mg ασπιρίνης με 75 mg κλοπιδογρέλης για 3 μήνες και στη συνέχεια 100 mg ημερησίως ασπιρίνης για άλλους 3-6 μήνες.

Εμφύτευση αορτικής βιοπροσθετικής βαλβίδας

Σε ασθενείς με χειρουργικά εμφυτευμένες βιοπροσθετικές βαλβίδες οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν κατά τις 3 πρώτες μήνες αντιπηκτική αγωγή με στόχο το INR = 2,5 και ακολούθως ασπιρίνη.^{181,182}

Μετά από διαδερμική τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας, συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 6 μήνες και ακολούθως λήψη ασπιρίνης (100 mg ημερησίως) επ' αόριστον. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι τα στοιχεία που υπάρχουν για να υποστηρίξουν αυτή τη στρατηγική είναι περιορισμένα.

Στους ασθενείς που έχουν ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής [κολπική μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation, AF) ή ιστορικό εμβολής], χορηγείται συνδυασμός κουμαρινικού αντιπηκτικού με κλοπιδογρέλη για 6 μήνες και ακολούθως κουμαρινικό αντιπηκτικό με ασπιρίνη.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, εμφυτεύσιμοι βηματοδότες και απινιδωτές

Για τις απλές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες (ΗΦΜ) δεν χρειάζεται διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Μάλιστα, επειδή μεγάλος αριθμός αυτών των μελετών πραγματοποιείται για να ελεγχθεί ο αρρυθμικός κίνδυνος ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια πρέπει να καθίσταται σαφές ότι η αντιαι-

μοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται λόγω της προγραμματισμένης ΗΦΜ. Τέλος, η πραγματοποίηση της ΗΦΜ δεν αυξάνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και δεν πρέπει να χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακά με αφορμή την πραγματοποίησή της.

Για τις διαδερμικές επεμβάσεις κατάλυσης (ablation) αρρυθμιών χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, (π.χ. AVNRT, δεξιά παραπληρωματικά δεμάτια και δεξιές κολπικές ταχυκαρδίες) δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη μακροχρόνια χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Πάρα ταύτα σε μεγάλο αριθμό κέντρων χορηγείται ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη για ένα μήνα, πρακτική που βασίζεται σε μικρές μελέτες παρατήρησης και δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Από την άλλη πλευρά γνωρίζουμε ότι εκτός των βλαβών που προκαλεί η κατάλυση αυτή καθαυτή και ο τραυματισμός των φλεβών από θηκάκια ή καθετήρες ηλεκτροφυσιολογίας μπορεί να οδηγήσει τοπικά σε θρόμβωση και να προκαλέσει ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Βέβαια, η εμβολή στη μικρή κυκλοφορία είναι συχνά ασυμπτωματική και χωρίς μακροπρόθεσμες συνέπειες και αυτή είναι μια από τις αιτίες που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα καθώς ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισής της είναι εξαιρετικά χαμηλός.

Για τις επεμβάσεις κατάλυσης υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου όπως είναι η κατάλυση των αριστερών κοιλιακών ταχυκαρδιών και η κατάλυση της AF η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής ως και για 3 μήνες είναι απαραίτητη. Συγκεκριμένα η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι αρκετή για την προφύλαξη μετά από κατάλυση αριστερής κοιλιακής ταχυκαρδίας εκτός αν συνυπάρχει άλλη ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής οπότε δεν καθίσταται αναγκαία η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών εφόσον ο ασθενής είναι σε μόνιμη αντιπηκτική αγωγή. Προφανώς, δεν διακόπτουμε τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όταν ο ασθενής που θα υποβληθεί σε επέμβαση κατάλυσης είναι σε μόνιμη αγωγή λόγω χρόνιας CAD ή πρόσφατης διαδερμικής PCI.

Ειδικά για την AF, είναι γνωστό ότι απαιτείται χρονικό διάστημα 3 μηνών για την ανάκτηση της μηχανικής λειτουργία του αριστερού κόλπου. Γι αυτό το χρονικό διάστημα η χορήγηση αντιπηκτικών (και όχι αντιαιμοπεταλιακών) είναι αναγκαία. Στη συνέχεια η μακροχρόνια αγωγή θα υλοποιηθεί με γνώμονα το βασικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο του ασθενούς και όχι με γνώμονα την επιτυχία του ablation ή το εκτιμώμενο φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής. Τέλος, δεν είναι δόκιμο η προετοιμασία του ασθε-

νούς για κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής να περιλαμβάνει χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Σε πρόσφατη μεγάλη σειρά 1.295 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ablation AF¹⁸³ η προηγηθείσα χορήγηση κλοπιδογρέλης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μειζόνων αγγειακών επιπλοκών.

Στις εμφυτεύσεις βηματοδοτών ή αυτόματων απινιδωτών δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν την τρέχουσα πρακτική. Υπάρχουν βέβαια αρκετά δεδομένα από μελέτες παρατήρησης. Πρόσφατα, προτάθηκε ένα σχήμα που βρίσκεται σε συμφωνία με την κλινική πρακτική των περισσότερων μεγάλων εμφυτευτικών κέντρων.¹⁸⁴ Το σχήμα αυτό προτείνει διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών για 5-7 ημέρες όταν χορηγούνται στο πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης, αλλά συνέχιση της αγωγής για τους ασθενούς που βρίσκονται σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (>7% ετησίως). Σε περίπτωση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενή χαμηλού κινδύνου συνιστάται διακοπή της κλοπιδογρέλης για 5-7 ημέρες και συνέχιση της ασπιρίνης. Πάντως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μικρός η αιμορραγία στη θήκη της γεννήτριας μπορεί να προληφθεί με περιεγχειρητική απολίνωση των αγγειακών στελεχών και πιεστική επίδεση μετά την εμφύτευση της συσκευής. Τα παραπάνω δεδομένα στηρίζονται σε μελέτες παρατήρησης και για το λόγο αυτό χρειάζονται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στις εμφυτεύσεις ηλεκτροφυσιολογικών συσκευών.

Ο ρόλος διαφόρων βοηθητικών μέτρων και τεχνικών μείωσης αιμορραγικού κινδύνου στις εμφυτεύσεις ηλεκτροφυσιολογικών συσκευών δεν έχει διευκρινισθεί και πολλά από αυτά τα μέτρα είναι εμπειρικά. Ο ακριβής χρόνος επανέναρξης της κλοπιδογρέλης μετά από την επέμβαση βηματοδότη ή απινιδωτή δεν έχει καθοριστεί και δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την πρρασουγρέλη και την τικαγρελόρη.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε οξύ ή παλαιό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα ΑΕΕ, είναι η τρίτη αιτία θανάτου στη Β. Αμερική και Ευρώπη. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το έτος 2,000 είχαμε περισσότερα από 1,100,000 νέα ΑΕΕ.

Υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός θα αυξηθεί το 2,025 σε περισσότερο από 1,500,000 περιπτώσεις, αριθμός που οφείλεται τόσο στην αύξηση του μέσου όρου ζωής όσο και στη γήρανση του πληθυσμού της Ευρώπης.¹⁸⁵ Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι έχουμε 30-35,000 νέα ΑΕΕ το χρόνο.¹⁸⁶ Τα ΑΕΕ, είναι μια ετερογενής ομάδα νευρολογικών συνδρόμων διαφόρου αιτιολογίας, διαφόρου παθοφυσιολογικού μηχανισμού και συνεπώς διαφόρου θεραπευτικής προσέγγισης. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ διακρίνονται στις εξής υποομάδες: αρτηριοσκληρωτική νόσος μεγάλων αγγείων με εμβολικό ή χαμηλής ροής μηχανισμό, νόσος μικρών διατιτραινόντων αρτηριών (lacunes), καρδιοεμβολικό έμφρακτο, έμφρακτο αναπόδεικτης αιτιολογίας (cryptogenic stroke), συστηματικοί αιμοδυναμικοί λόγοι και σπάνια αίτια. Η αναγνώριση της κατηγορίας που ανήκει το ΑΕΕ έχει σημασία για την άμεση αγωγή και τη θεραπεία πρόληψης νέων αγγειακών συμβάντων. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χορηγούνται σήμερα στα ισχαιμικά ΑΕΕ είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυραδαμόλης και η τριφλουζάλη.¹⁸⁵

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα κατά την οξεία φάση της νόσου

Η ασπιρίνη είναι το μόνο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που χορηγείται κατά την οξεία φάση των ισχαιμικών ΑΕΕ. Κανένα άλλο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο δεν έχει δοκιμασθεί σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη για τη θεραπεία του οξέος ΑΕΕ. Οι μελέτες που καθιέρωσαν τη χρήση ασπιρίνης στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ είναι οι μελέτες IST και CAST που συμπεριέλαβαν 40.541 ασθενείς.^{187,188} Και στις 2 αυτές μελέτες η χορήγηση ασπιρίνης εντός των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ μείωσε τη θνητότητα και την αναπηρία. Η μετα-ανάλυση 8 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβαν συνολικά 41.325 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ έδειξε ότι για κάθε 1.000 ασθενείς στους οποίους χορηγείται ασπιρίνη κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ αποτρέπεται η εκδήλωση 7 νέων ισχαιμικών ΑΕΕ, και μειώνεται ο κίνδυνος θανάτου ή αναπηρίας κατά 13 ασθενείς.¹⁸⁹ Έτσι ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2008 συστήνει τη χορήγηση ασπιρίνης (160-325 mg δόση εφόδου) εντός 48 ωρών από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ.¹⁹⁰ Δεν συνιστάται η χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην οξεία φάση. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης, εντός 72 ωρών από την εμ-

φάνιση του επεισοδίου, διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ή ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης) έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ). Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι μονοθεραπείας μειώνει τις υποτροπές ΑΕΕ κατά 33%, τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 25% και τη θνητότητα κατά 29%. Επιπρόσθετα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν συνδυάζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών.¹⁹¹

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στη χρόνια φάση ισχαιμικών ΑΕΕ

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη παραμένει το υπ' αριθμόν ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο στην πρόληψη υποτροπών και μείωση των θανάτων μετά από παροδικό ή οργανωμένο ισχαιμικό ΑΕΕ. Στη γνωστή μετα-ανάλυση 17 μελετών (The Antiplatelet Trialists' Collaboration Group), η ασπιρίνη μείωσε κατά 22% τον κίνδυνο για νέο ΑΕΕ, ΑΜΙ και καρδιαγγειακό θάνατο.¹²⁵ Η δόση της ασπιρίνης κυμαινόταν από 30 έως 1300 mg την ημέρα. Σήμερα η συνιστώμενη δόση ασπιρίνης κυμαίνεται μεταξύ 75 και 150 mg την ημέρα.

Κλοπιδογρέλη

Η μελέτη CAPRIE ήταν αυτή που καθιέρωσε την κλοπιδογρέλη. Ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη σε δόση 75 mg ημερησίως είχαν μικρότερη πιθανότητα κατά 8,7% (95% CI 0,3-16,5) να αναπτύξουν ένα νέο ΑΕΕ, ΑΜΙ ή PAD, συγκρινόμενοι με την ομάδα ασθενών που έλαβε 325 mg ασπιρίνης ημερησίως (p=0,045). Φάνηκε μια τάση μείωσης των γαστροεργασιών και των εγκεφαλικών αιμορραγιών με την κλοπιδογρέλη συγκριτικά με την ασπιρίνη.¹⁷⁵

Στη μελέτη MATCH συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνδυασμένης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη 75 mg και ασπιρίνη 75 mg ημερησίως έναντι της μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως σε 7.276 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Η συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος αγγειακής αιτιολογίας, ΑΜΙ, ισχαιμικό ΑΕΕ) μετά από 18 μήνες παρατήρησης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο αιμορραγικός κίνδυνος όμως ήταν σημαντικά αυξημένος στην ομάδα που έλαβε συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.¹⁹²

Στη μελέτη CHARISMA (15.603 ασθενείς) διερευνήθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με πρόσφατη CAD, ΑΕΕ ή PAD (δευτερογενής πρόληψη) καθώς, επίσης, σε άτομα με πολλούς παράγοντες κινδύνου (πρωτογενής πρόληψη). Η μελέτη απέτυχε να δείξει συνολικά όφελος για το συνδυασμό ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έναντι ασπιρίνης όσον αφορά τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (ΑΜΙ, ΑΕΕ, καρδιαγγειακός θάνατος).¹⁹³

Διπυριδαμόλη-Ασπιρίνη

Στη μελέτη ESPS-2 έγινε σύγκριση της διπυριδαμόλης βραδείας αποδέσμευσης (200 mg) και ασπιρίνης 25 mg χορηγούμενα δις ημερησίως, έναντι μόνο ασπιρίνης ή μόνο διπυριδαμόλης, σε ένα πληθυσμό 6.602 ασθενών με παροδικό ή μόνιμο ισχαιμικό ΑΕΕ και με παρακολούθηση 2 ετών. Η μελέτη έδειξε ότι αυτός ο συνδυασμός διπυριδαμόλης-ασπιρίνης πέτυχε μια σχετική μείωση νέων ΑΕΕ κατά 37% έναντι 18% της ασπιρίνης και 16% της διπυριδαμόλης. Δεν υπήρχε διαφορά στη μείωση των θανάτων μεταξύ των 3 ομάδων.¹⁹⁴ Σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20.332 ασθενείς (μελέτη PROfESS) έγινε απευθείας σύγκριση της κλοπιδογρέλης με το συνδυασμό ασπιρίνης-διπυριδαμόλης βραδείας αποδέσμευσης (ASA-ERDP). Μετά από μέση παρακολούθηση 2,5 ετών τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια δράση.¹⁰⁶

Τριφλουζάλη

Η τριφλουζάλη δοκιμάστηκε στην τυχαίοποιημένη μελέτη TACIP σε 2.133 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ έναντι της ασπιρίνης 325 mg/ημέρα. Η τριφλουζάλη σε δόση 600 mg/ημέρα, βρέθηκε να είναι ισοδύναμη της ασπιρίνης, όσον αφορά τη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων μετά από μέση παρακολούθηση 30,1 μηνών. Ασθενείς που έλαβαν τριφλουζάλη είχαν όμως σημαντικά μικρότερο αριθμό αιμορραγικών συμβάντων κατά 24%.¹⁷⁷

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών στηριζόμενος στις αναφερθείσες μελέτες συστήνει σε ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ισχαιμικό ΑΕΕ, ασθενείς με κενοχωριώδες-lacunar έμφρακτο ή έμφρακτο άγνωστης αιτίας χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ή μόνο κλοπιδογρέλης, όπου αυτό είναι δυνατό. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί μόνο ασπιρίνη ή μόνο τριφλουζάλη.¹⁹⁰

Αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο και την αποφρακτική νόσο των καρωτίδων

Περιφερική αρτηριακή νόσος

Η PAD είναι μια προοδευτικά επιδεινούμενη αθηροθρομβωτική νόσος με παρουσία στενώσεων ή αποφράξεων στην περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία. Εκτός από τις τοπικές εκδηλώσεις που κυρίως αφορούν στην αιμάτωση των κάτω άκρων, η PAD θεωρείται ισοδύναμο CAD και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για AMI, AEE και εν γένει αγγειακό θάνατο. Άλλωστε η αθηροθρόμβωση προσβάλλει πολύ συχνά περισσότερες από μία αγγειακές κοίτες, και στην περίπτωση της PAD είναι πολύ συχνή η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Είναι γεγονός ότι η PAD αποτελεί έναν κακό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, αφού η επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από PAD είναι μειωμένη κατά 30-60% (ανάλογα με το στάδιο της νόσου), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ανάλογης ηλικίας. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι και η ανευρυσματική νόσος της αορτής, αν και δεν θεωρείται πλέον αθηρωματικής αιτιολογίας, θεωρείται ισοδύναμο CAD και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για AMI, AEE και εν γένει αγγειακό θάνατο.

Η αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD αποσκοπεί κυρίως στη μείωση της πιθανότητας για κάποιο νέο αγγειακό επεισόδιο, όπως AMI και AEE, και κατά δεύτερο λόγο στη βελτίωση και την αποφυγή επιπλοκών από την περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία. Επιπρόσθετα όμως υπάρχουν πολλοί ασθενείς οι οποίοι χρειάζεται να αντιμετωπισθούν επεμβατικά (είτε με ανοικτή χειρουργική επέμβαση, είτε με ενδαγγειακή παρέμβαση), για κάποιο πρόβλημα στην περιφερική κυκλοφορία και οι οποίοι χρειάζονται τροποποιημένη αντιθρομβωτική αγωγή για κάποιο μικρό ή μεγάλο διάστημα μετά την επεμβατική αντιμετώπιση, με σκοπό τη διατήρηση της βατότητας της παρέμβασης, αλλά και την αποφυγή της επαναπέδησης και της υποτροπής.

Στην PAD χρησιμοποιούμε κυρίως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθώς αυτή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την πιθανότητα για νέα καρδιαγγειακά συμβάντα, αλλά και συμβάλει στη διατήρη-

ση της βατότητας των αγγειακών παρεμβάσεων τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα. Ιδιαίτερα στην PAD φαίνεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα (με αρχή τη μελέτη CAPRIE), ότι η κλοπιδογρέλη υπερτερεί της ασπιρίνης και αυτό συμβαίνει ακόμη πιο έντονα στους διαβητικούς ασθενείς. Ιδιαίτερη πάντως ανησυχία προκαλούν οι αυξανόμενες ενδείξεις για ύπαρξη αντίστασης και στα δύο προαναφερθέντα φάρμακα σε σημαντικό αριθμό ασθενών με PAD. Η αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται στην PAD πολύ πιο σπάνια και βασίζεται συνήθως σε εμπειρική θεώρηση και όχι σε ισχυρά δεδομένα μελετών.

Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD συνιστάται δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-100 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), τόσο σε ασθενείς με χρόνιες κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας ή εγκεφαλικής νόσου, όσο και σε εκείνους χωρίς παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις.¹⁹⁵ Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης <0,9), φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο AMI, AEE και εν γένει αγγειακού θανάτου.^{195,196} Σε ασθενείς με PAD η συνδυασμένη αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δεν φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από τα δύο, με εξαίρεση εκείνους που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν.¹⁹⁷ Η προσθήκη των από του στόματος αντιπηκτικών στο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από αυτά.^{195,198} Ασθενείς που πάσχουν από ανευρυσματική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-100 mg ημερησίως).¹⁹⁹

Όσον αφορά στους ασθενείς με PAD οι οποίοι υποβάλλονται σε κάποια ανοικτή χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της νόσου, τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη), έχει δείχθει ότι βελτιώνουν τη βατότητα των χειρουργικών παρακάμψεων κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου και πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά.²⁰⁰ Τα αντιπηκτικά από του στόματος σε υψηλή δοσολογία (στόχος INR: 3,0-4,5), υπερτερούν ελαφρώς της ασπιρίνης στη διατήρηση της βατότητας των κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου χειρουργικών παρακάμψεων με φλεβικό μόσχευμα, διπλασιάζοντας όμως τον κίνδυνο για αιμορραγία.²⁰¹ Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, και μόνο σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση του μοσχεύματος και απώλειας του μέλους. Η συνδυασμένη θεραπεία ασπιρίνης-

κλοπιδογρέλης βελτιώνει τη βατότητα των χειρουργικών παρακάμφσεων με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος.^{195,202} Οι ασθενείς που θα χειρουργηθούν για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περιεγχειρητικών καρδιακών επεισοδίων.¹⁹⁹

Αναφορικά με ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, θα πρέπει να χορηγείται ασπιρίνη προ και μετά τις επεμβάσεις αυτές για τη μείωση των περιεγχειρητικών θρομβώσεων και την αύξηση της βατότητας των παρεμβάσεων αυτών.¹⁹⁵ Δεν έχει τεκμηριωθεί προς το παρόν η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Όμως η ανωτέρω πρακτική χρησιμοποιείται ήδη ευρέως σε διεθνή κλίμακα με βάση τις αντίστοιχες μελέτες για τις παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία.²⁰³ Η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών της GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία έχει δείχθει σε μικρές μελέτες να βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα και τη βατότητα των παρεμβάσεων αυτών.²⁰⁴ Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο κατά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία.²⁰⁵ Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περιεγχειρητικών καρδιακών επεισοδίων.¹⁹⁹

Η χρησιμότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υποψία PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης >0,9 και <1,0), ως προς τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, παραμένει αμφισβητήσιμη. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης, αν και χρησιμοποιείται ευρέως στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, καθώς και η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών του GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση.

Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

Η Αποφρακτική Νόσος των Καρωτίδων (ANK) αφορά κατ' εξοχήν στην προσβολή από αθηροσκλήρωση του διχασμού της κοινής καρωτίδας αρτηρίας σε έσω (αιματώνει το σύστοιχο εγκεφαλικό ημι-

σφαίριο) και έξω (αιματώνει το σύστοιχο προσωπικό κράνιο), καρωτίδα. Η προσβολή αυτή και η στένωση που προκαλεί στην έκφυση της έσω καρωτίδας, αφ ενός μειώνει την αιματική παροχή στον εγκέφαλο, αλλά κυρίως αποτελεί μία εν δυνάμει εστία εμβολισμού από αθηρωματικό και θρομβωτικό υλικό του σύστοιχου εγκεφαλικού ημισφαιρίου στην κατανομή της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Η απόσπαση τέτοιου εμβολικού υλικού από τη ρήξη ή την εξέλκωση της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί απόφραξη τελικών κλάδων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα την κλινική εκδήλωση ΑΕΕ ή αμαύρωσης του συστοίχου οφθαλμού (παροδικής ή μόνιμης).

Η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια αντιμετώπισης της ANK και απουσκοπεί τόσο στην εν γένει μείωση της πιθανότητας κάποιου νέου καρδιαγγειακού συμβάντος, όσο και στην αποτροπή συσσώρευσης και αποκόλλησης αιμοπεταλιακών θρόμβων στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας του διχασμού των καρωτίδων, οι οποίοι στη συνέχεια θα εμβολίσουν τον εγκέφαλο. Ως αντιθρομβωτική αγωγή χρησιμοποιούνται κυρίως τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μόνα ή σε συνδυασμό διπλής χορήγησης ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Στην ANK διακρίνουμε τους ασθενείς σε συμπτωματικούς όταν έχουν προηγηθεί συμπτώματα (ΑΕΕ, μόνιμο ή παροδικό, ή παροδική αμαύρωση) σύστοιχα προς την πάσχουσα καρωτίδα, και ασυμπτωματικούς όταν η παρουσία της καρωτιδικής βλάβης δεν συνοδεύεται από τα παραπάνω συμπτώματα. Η χειρουργική παρέμβαση στη νόσο των καρωτίδων, είτε με τη μορφή ανοικτής χειρουργικής επέμβασης, είτε με τη μορφή της ενδοαυλικής αποκατάστασης με PCI και συνοδό τοποθέτηση stent, απαιτεί την εφαρμογή συνήθως πιο έντονης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη μορφή της διπλής ταυτόχρονης χορήγησης ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για κάποιο χρονικό διάστημα μηνών.

Στους συμπτωματικούς ασθενείς με ANK συνιστάται η χρόνια λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η χορήγηση ασπιρίνης (75-100 mg ημερησίως), κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως), ή του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης (25/200 mg δυο φορές ημερησίως), είναι αποδεκτές επιλογές.^{195,206,207} Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ANK συνιστάται η δια βίου λήψη ασπιρίνης.^{195,206,207} Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, η χορήγηση κλοπιδογρέλης θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία.^{206,207} Δεν συνιστάται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρί-

νη-κλοπιδογρέλη στην ANK τόσο στους ασυμπτωματικούς, όσο και τους συμπτωματικούς ασθενείς.^{206,207} Η χορήγηση κλασικής μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή LMWH σε θεραπευτικές δόσεις μετά από παροδικό ή μόνιμο ΑΕΕ που αποδίδεται σε ANK, δεν συνιστάται.²⁰⁷ Η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη μετά από παροδικό ή μόνιμο ΑΕΕ που αποδίδεται σε ANK, δεν συνιστάται πέραν των 3 μηνών από το επεισόδιο.²⁰⁶

Όσον αφορά στις επεμβάσεις στις καρωτίδες, συνιστάται η λήψη ασπιρίνης προ, κατά και μετά την ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας.^{206,208} Περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης κατά την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, ενώ φαίνεται ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης προεγχειρητικά είναι δυνατόν να μειώσει ακόμη περισσότερο τα μετεγχειρητικά νευρολογικά συμβάντα.²⁰⁹

Η ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες πρέπει να γίνεται υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.^{206,208} Η αγωγή πρέπει να αρχίζει προ της επέμβασης και να διαρκεί από 1 έως 3 μήνες.^{206,208} Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου, ούτε για τη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa κατά την ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες.

Τέλος πρέπει να τονιστεί πως η ανάγκη για συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μετά από ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως και ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου, ούτε για τη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa κατά την ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με AF έχει εξεταστεί για τρία κυρίως φάρμακα, την ασπιρίνη, την κλοπιδογρέλη και την τριφλουζάλη. Η ασπιρίνη έχει δοκιμαστεί σε τουλάχιστον 8 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών έδειξε ότι η συνολική μείωση των ΑΕΕ ήταν 19% και η μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ ήταν 21%.²¹⁰ Είναι όμως γεγονός ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα της ασπιρίνης σε αυτή τη μετα-ανάλυση ενισχύθηκαν κυ-

ρίως από τη μελέτη SPAF-1, όπου η μείωση των ΑΕΕ ήταν 42%.²¹¹ Στην ίδια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 325 mg ασπιρίνης και για το λόγο αυτό επικράτησε η δόση αυτή, μολονότι φαρμακολογικώς τα 75 mg ημερησίως αρκούν για την αναστολή των αιμοπεταλίων και παρουσιάζουν μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο. Για τον παραπάνω λόγο στις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας²¹² συνιστώνται οι χαμηλότερες ημερήσιες δόσεις ασπιρίνης (75-100 mg) αν αυτή πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Στην απόφαση χρήσης της ασπιρίνης πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν το γεγονός ότι στις τελευταίες και καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ήταν μικρότερη του αναμενομένου,²¹³ ενώ η συχνότητα των μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σταθερά υψηλότερη στην ασπιρίνη σε σύγκριση με την αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά.²¹⁴

Η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη στη μελέτη ACTIVE-W²¹⁵ έδειξε ότι δεν προσφέρει συγκρίσιμο όφελος με αυτό των αντιπηκτικών, ενώ αυξάνει τα αιμορραγικά συμβάντα. Βέβαια στη μελέτη ACTIVE-A, όπου το 50% των ασθενών δεν μπορούσε να λάβει αντιπηκτικά, σημειώθηκε μείωση των ισχαιμικών συμβάντων, αλλά με σημαντικό κόστος από τη μεγάλη (57%) αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών που εξουδετέρωνε το προαναφερθέν όφελος. Μια θεραπευτική τακτική, τεκμηριωμένη από μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, είναι ο συνδυασμός της τριφλουζάλης (600 mg ημερησίως) με ηπιότερη αντιπηκτική αγωγή (στόχος INR 1,25-2,0). Συγκεκριμένα στη μελέτη NASPEAF ο συνδυασμός αυτός παρουσίασε υπεροχή αποτελεσματικότητας και ασφάλειας τόσο έναντι της ασπιρίνης όσο και της κλασικής αγωγής με κουμαρινικά και στόχο INR 2-3. Αυτή η εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να έχει περιορισμένη κλινική εφαρμογή δεδομένης της υπεροχής που έχουν επιδειξεί τα νέα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά.²¹⁶ Πράγματι, η μελέτη AVERROES έδειξε ότι σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά, ο αναστολέας του Χα απιξαμπάνη παρουσίασε καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από την ασπιρίνη, ανοίγοντας το δρόμο για τη χρήση των νεώτερων αντιπηκτικών στους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.²¹⁷

Συμπερασματικά, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για την πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με AF, σε απουσία άλλης ένδειξης, είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τα νεώτε-

ρα αντιπηκτικά (νταμπιγατράνη, ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη) τα οποία έχουν δώσει πειστικά κλινικά αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις κλινικές μελέτες RELY, ROCKET-AF και ARISTOTLE.²¹⁸⁻²²⁰

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και μη καρδιοχειρουργική επέμβαση

Ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI με ταυτόχρονη εμφύτευση stent (κυρίως DES) συνεχώς αυξάνει. Περίπου 5% αυτών των ασθενών τον πρώτο χρόνο και 25% στα 5 χρόνια θα χρειασθεί να υποβληθεί σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Το μη καρδιακό χειρουργείο σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη και θρομβωτική αντίδραση και επομένως αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent, ειδικά αν δεν έχει ολοκληρωθεί η ενδοθηλιοποίηση του. Εξαιτίας όμως του φόβου αιμορραγίας η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συχνά διακόπτεται στην προεγχειρητική περίοδο με αποτέλεσμα θρόμβωση στο stent.²²¹ Η θρόμβωση στο stent είναι μεν σπάνια (0,6% χρόνο), αλλά αποτελεί την πιο καταστροφική επιπλοκή (50% θανατηφόρα). Οι περισσότερες θρομβώσεις (80%) στα stents συμβαίνουν τις 10 πρώτες ημέρες μετά την τοποθέτησή τους, και σε μικρότερο ποσοστό στον πρώτο χρόνο ή και μετά.²²²

Η στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που θα υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση εξαρτάται κυρίως από το χρόνο από την εμφύτευση του stent και το είδος της επέμβασης. Ο χρόνος για την ενδοθηλιοποίηση των BMS είναι 1 μήνας, για τα DES 12 μήνες, ενώ για τα τρίτης γενιάς DES (διατρέχουν και το μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης), 6 μήνες. Συνεπώς, επεμβάσεις πέραν αυτών των χρονικών ορίων μπορούν να γίνουν με ασφάλεια και χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το επίπεδο, όμως, του επείγοντος και ο κίνδυνος θρόμβωσης ή/και αιμορραγίας πρέπει να εκτιμάται περιεγχειρητικά για κάθε ασθενή ξεχωριστά.²²²

Συγκεκριμένα, σε επεμβάσεις όπως οδοντιατρικές, βιοψίες, επεμβάσεις καταρράκτη δεν πρέπει να διακόπτεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αντίθετα, σε εγχειρήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος και στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού πρέπει να διακόπτονται και τα δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, γιατί ακόμη και μικρές αιμορραγίες έχουν καταστροφικές συνέπειες. Διακοπή και των

δύο φαρμάκων πρέπει να γίνεται και σε εγχειρήσεις του προστάτη και των θηλωμάτων ουροδόχου κύστης, οι οποίες, επίσης, έχουν μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας.^{223,224} Οι ορθοπεδικές επεμβάσεις είναι από τις πιο συχνές μη καρδιακές επεμβάσεις. Οι αρθροπλαστικές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών, συνήθως αιματώματα, σε αντίθεση με την οστεοσύνθεση σε κάταγμα του αυχένα του μηριαίου. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ορθοπεδικών για το αν πρέπει να διακόπτεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν την επέμβαση.^{223,224}

Οι ενδοσκοπήσεις του γαστρεντερικού συστήματος θεωρούνται χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις, αλλά αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία. Ο κίνδυνος ποικίλει ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και αν συνοδεύεται ή όχι από θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η διαγνωστική γαστροσκόπηση δεν έχει κίνδυνο αιμορραγίας, εκτός αν ακολουθήσει πολυποδεκτομή (0,25-8%). Η ενδοσκοπική όμως σφικτηρηκτομή μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία. Η υπό κολονοσκόπηση πολυποδεκτομή διατρέχει μικρό κίνδυνο αιμορραγίας (0,4%-3,4%) που αυξάνει όταν το μέγεθος του πολύποδα είναι >1 cm. Η ασπιρίνη μπορεί να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της πολυποδεκτομής και δεν συνιστάται η διακοπή της κλοπιδογρέλης. Η αφαίρεση μικρών πολύποδων με λαβίδες χωρίς καυτηρίαση ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο της αιμορραγίας.²²⁵

Στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις δεν πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ασπιρίνης. Επιπρόσθετα, σε επεμβάσεις χαμηλού και μετρίου αιμορραγικού κινδύνου, οι χειρουργοί ενθαρρύνονται να χειρουργούν ακόμη και υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στις περιπτώσεις που πρέπει να διακοπεί το δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, τότε η κλοπιδογρέλη πρέπει να διακόπτεται για 3-5 ημέρες, η πρασουγρέλη για 7-10 ημέρες και η τικαγρελόρη για 7 ημέρες πριν την επέμβαση. Η επανέναρξη της χορήγησης του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) πρέπει να γίνει με φόρτιση το συντομότερο δυνατό (<24 ώρες).^{223,224}

Σε περιπτώσεις επεμβάσεων μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου οι οποίες πρέπει να γίνουν μέσα στους πρώτους 4-6 μήνες από την PCI για περιπτώσεις BMS και στους πρώτους 12 μήνες για περιπτώσεις DES, συνιστάται διακοπή του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου στα χρονικά διαστήματα που προαναφέρθηκαν και υποκατάσταση του με ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Προτιμώνται οι ανταγωνιστές με αναστρέψιμη δράση και μικρό χρόνο ημισείας ζω-

ής, όπως είναι η τιροφιμπάνη και η επιφιμπρατίδη. Η έγχυση του φαρμάκου πρέπει να σταματήσει 4 ώρες πριν από την επέμβαση. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της χρήσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa, ως γέφυρας προς χειρουργείο, είναι διάσπαρτα και ανεπαρκή συνεπώς η πρακτική αυτή χρειάζεται περυσσότερη διερεύνηση.¹⁵¹

Πρέπει να τονιστεί ότι, η χορήγηση ηπαρίνης δεν αποτελεί ασφαλή προφύλαξη από τη θρόμβωση του stent.²²⁶

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία

Η εφαρμογή κεντρικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς οι οποίοι πρέπει να χειρουργηθούν και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα παραμένει ένα μεγάλο πρόβλημα. Ο κίνδυνος νοτιαίου ή επισκληριδίου αιματώματος μετά την εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι υπαρκτός.²²⁷

Η χορήγηση μόνο ασπιρίνης (75-300 mg ημερησίως) δεν αυξάνει τον κίνδυνο νοτιαίου αιματώματος μετά από περιοχική αναισθησία, παρατηρείται, όμως, μια αύξηση αυτών των επιπλοκών όταν συγχωρηγείται ηπαρίνη. Προτιμάται η υπαραχοειδής από την επισκληρίδιο αναισθησία ή την τοποθέτηση καθετήρα. Όσον αφορά στην κλοπιδογρέλη δεν πρέπει να εφαρμόζεται κανένας κεντρικός αποκλεισμός αν δεν έχουν περάσει 7 ημέρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου. Ως προς την πρσσυγγρέλη, συνιστάται να μην γίνονται κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί στους ασθενείς αν δεν έχουν παρέλθει 7-10 ημέρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου. Πρέπει, επίσης, να λάβουμε υπόψη ότι η επίπτωση των αιμορραγιών από την πρσσυγγρέλη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Τα διαθέσιμα όμως δεδομένα είναι λίγα λόγω του ότι πρόκειται για ένα νέο φάρμακο.²²⁷⁻²²⁹

Στοιχεία διαθέσιμα που να αφορούν στην περιεγχειρητική χρήση της τικαγρελόρης δεν υπάρχουν. Θεωρητικά, η συντομότερη και αναστρέψιμη αντιαιμοπεταλιακή της δράση επιτρέπει την καλύτερη περιεγχειρητική διαχείρισή του. Δεν θα πρέπει να γίνεται κανένας κεντρικός νευρικός αποκλεισμός αν δεν έχουν παρέλθει 7 ημέρες από την τελευταία δόση του φαρμάκου.²²⁷⁻²²⁹

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και καρδιοχειρουργική επέμβαση

Η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται μετά από CABG σε όλους τους ασθενείς στους οποίους έχει τοποθετηθεί φλεβικό μόσχευμα^{225,230-233}, εφόσον δεν υφίσταται αντένδειξη και προκειμένου να βελτιωθεί η μακροπρόθεσμη βατότητά του. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης ασπιρίνης είναι 100 έως 325 mg ημερησίως²³³ αν και το μέγιστο όφελος φαίνεται πως επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 325 mg ημερησίως.^{231,233} Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση ασπιρίνης μετά από CABG για τη διατήρηση της βατότητας των αρτηριακών μοσχευμάτων, η χορήγηση ασπιρίνης συνιστάται στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Η χορήγηση της ασπιρίνης πρέπει να αρχίσει εντός 24 ωρών μετά από CABG,²³³ αν και το μέγιστο όφελος επέρχεται όταν η χορήγησή της γίνει πρώιμα. Η χορήγηση της ασπιρίνης πρέπει να γίνεται μετά από 6 ώρες²³³ από το πέρας του χειρουργείου ή όταν έχει παύσει η μετεγχειρητική αιμορραγία.

Η χρήση της κλοπιδογρέλης μετά από CABG δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι υπερέρχει της ασπιρίνης για τη βελτιστοποίηση της βατότητας των μοσχευμάτων μετά από CABG και συνεπώς, η ασπιρίνη πρέπει να θεωρείται ως φάρμακο εκλογής. Η κλοπιδογρέλη (75 mg) είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση^{232,234} έναντι της ασπιρίνης για τη βελτιστοποίηση της βατότητας των μοσχευμάτων μετά από CABG.

Η χορήγηση συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης μετά από CABG είναι δυνατή και ασφαλής,^{235,236} αλλά προς το παρόν συνιστάται μόνο^{237,238} για 9-12 μήνες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση μετά από ACS²³⁹⁻²⁴¹ και σε ασθενείς που μετεγχειρητικά έχουν αγγείο χωρίς CABG στο οποίο έχει προηγηθεί επιτυχής PCI.^{242,243}

Σε ασθενείς που έχουν λάβει κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη ή συνδυασμό τους και χρειάζονται CABG με χαμηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων (η πλειοψηφία των ασθενών) συνιστάται η διακοπή της ασπιρίνης²⁴⁴ και της κλοπιδογρέλης^{150,245,246} για διάστημα έως 5 ημερών πριν από την επέμβαση.

Οι ασθενείς που έχουν λάβει συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης και χρειάζονται επείγουσα CABG²⁴⁷ εξαιτίας υψηλού κινδύνου πρώιμων σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων (ασθενείς με ανθεκτική ισχαιμία παρά τη βέλτιστη συντηρητική αντιμετώπιση), καθώς και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω ανατομικής εντόπισης των στενώσεων (σοβαρού βαθμού στένωση στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας

ας και κριτική νόσο στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία), θα πρέπει να οδηγούνται στο χειρουργείο χωρίς να διακόπτεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες αξιολόγησης της βέλτιστης χρονικής στιγμής της χειρουργικής επέμβασης σε αυτούς τους ασθενείς. Σε περιπτώσεις όμως, που οι παραπάνω ασθενείς έχουν υπερβολικά υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (προηγούμενη ή σύνθετη χειρουργική επέμβαση), θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα διακοπής της κλοπιδογρέλης για 3-5 ημέρες πριν από την επέμβαση.

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα CABG χωρίς να διακόψουν την κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη για τη συνιστώμενη διάρκεια των πέντε ημερών, έχουν κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας και πολλαπλών μεταγγίσεων. Η χρήση του ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα πήξης VII μπορεί να επιτύχει την αντιστροφή της δράσης των από του στόματος αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και τη μείωση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας ωστόσο, υπάρχει έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς του.¹⁵⁸

Η τικαγρελόρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG¹⁵⁴ και αδυνατούν να λάβουν ή εμφανίζουν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.¹⁵⁴ Η πρασουγρέλη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν ή εμφανίζουν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη και σε διαβητικούς ασθενείς.²⁴⁸

Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μετά από αντικατάσταση αορτικής ή μιτροειδούς με βιολογική βαλβίδα είναι μια αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς που δεν έχουν άλλες ενδείξεις για μετεγχειρητική χρήση κουμαρινικών.²⁴⁹

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Η χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD) είναι συχνή στο γενικό πληθυσμό (περίπου 12%) και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent μετά από PCI καθώς και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.²⁵⁰ Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν αρνητικά την απόκριση των αιμοπεταλίων στην ανασταλτική δράση της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με CAD, οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI, είναι η CKD (κάθαρση κρεατινίνης, CrCl < 90 ml/min). Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με CKD υπό αντιαιμοπεταλιακή

αγωγή μετά από PCI μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη συχνότητα αιμορραγιών.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την αξία των αντιαιμοπεταλιακών τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με CKD δεν υπάρχουν και οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από μετα-αναλύσεις και ανάλυση υποομάδων κλινικών μελετών παρά το ότι στις περισσότερες αναλύσεις οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είτε υποεκπροσωπούνται, είτε αποκλείονται (π.χ αιμοκαθαρόμενοι).

Σε ασθενείς με CKD τα αιμοπετάλια εμφανίζουν αυξημένη αντιδραστικότητα, που αυξάνει καθώς επιδεινώνεται η νόσος.²⁵¹ Ιδιαίτερα στους αιμοκαθαρόμενους η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη αποτελεί πολύ συχνό φαινόμενο.²⁵² Επίσης ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια αποκρίνονται λιγότερο στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η προαναφερθείσα αντίσταση στην κλοπιδογρέλη στους αιμοκαθαρόμενους αντιμετωπίζεται με τα νεώτερα αντιαιμοπεταλιακά,^{253,254} αλλά η κλινική εμπειρία είναι ακόμη περιορισμένη με κύριο ενδοιασμό την ισορροπία οφέλους/κινδύνου αντιθρομβωτική δράση/αιμορραγικός κίνδυνος. Η ασπιρίνη δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία και η χρήση της στην CKD ενθαρρύνεται όταν συνυπάρχει CAD ή PAD.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης CREDO, η χορήγηση ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με ήπια/μέτρια CKD που υπεβλήθησαν σε PCI δεν παρείχε το όφελος που παρατηρήθηκε στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.²⁵⁵ Επιπρόσθετα, μια Post hoc ανάλυση της μελέτης CHARISMA έδειξε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης ήταν επιβλαβής σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Σχετικά με τα νέα αντιαιμοπεταλιακά, στη μελέτη TRITON-TIMI 38 η υπεροχή της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης παρατηρήθηκε ανεξαρτήτως της παρουσίας νεφρικής δυσλειτουργίας,⁵⁰ ενώ στην PLATO η τικαγρελόρη υπερείχε της κλοπιδογρέλης κυρίως στους ασθενείς με CKD.²⁵⁶

Σε ασθενείς με CKD δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa τιροφιμπάνη και επτιφιμπατίδη, επειδή αποβάλλονται από τους νεφρούς πρέπει να χορηγούνται σε μικρότερες δόσεις στους νεφροπαθείς, ενώ δεν απαιτείται μείωση της δόσης για την αμποιξιμάμπη, όπως φαίνεται παρακάτω:

Επτιφιμπατίδη: Η δόση έγχυσης πρέπει να μειω-

θεί στο 1 μg/kg/min στους ασθενείς με CrCl <50 ml/min. Η δόση εφόδου παραμένει ανεπηρέαστη στα 180 μg/kg. Η χορήγηση της επιφιμπατιδης αντενδυνεύεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min).

Τροφιμπάνη: Προσαρμογή της δόσης στο 50% της δόσης εφόδου και της δόσης έγχυσης αν η CrCl είναι <30 ml/min.

Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή η επιλογή της μονοθεραπείας σε ασθενείς με CKD πρέπει να γίνεται πάντοτε με γνώμονα το ιστορικό του ασθενούς σχετικά με πρόσφατη εκδήλωση θρομβωτικού επεισοδίου (AMI, ισχαιμικό ΑΕΕ, PAD), αιμορραγίας γαστρεντερικού συστήματος, ή πρόσφατη ή επικείμενη χειρουργική επέμβαση που οδηγούν σε θρόμβωση ή σε αιμορραγία σε ασθενείς με CKD.

Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε τοποθέτηση stent

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν είναι κατάλληλος για την πρόληψη των εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με AF και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου (CHA₂DS₂VASc score >1).²¹² Εξ άλλου, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά μόνα ή σε συνδυασμό με ένα μόνο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο δεν προφυλάσσουν από την πιθανότητα θρόμβωσης του stent.^{149,160} Επομένως, οι ασθενείς με AF και πρόσφατη τοποθέτηση stent πρέπει να λάβουν για κάποιο χρονικό διάστημα τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με κουμαρινικά, ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη.

Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας με τριπλή αγωγή είναι 2,6-4,6% στις 30 ημέρες και 7,4-10,3% στους 12 μήνες, και υπολογίζεται ότι είναι 3-5 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αφορά δε κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα.²⁵⁷ Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το ιστορικό ΑΕΕ, CKD, η λήψη άλλων φαρμάκων, η αναιμία και η υπέρταση, καθώς και η διάρκεια της χορήγησης.

Καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για το θέμα αυτό οι συστάσεις αναπόφευκτα προέρχονται από γνώμες ειδικών και ο ακόλουθος αλγόριθμος λαμβάνει υπ' όψιν τον κίνδυνο θρομβοεμβολής

λόγω AF, τον αιμορραγικό κίνδυνο, τον τύπο του stent και την κλινική εικόνα (ACS ή σταθερή CAD).²⁵⁸

1. Εάν ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι μικρός (CHA₂DS₂VASc score 0-1) δεν χρειάζεται να δοθεί αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι επαρκής
2. Εάν ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι μεγάλος (CHA₂DS₂VASc score >1) η τριπλή αγωγή είναι απαραίτητη ως εξής:
 - i. Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση BMS χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 1 μήνα και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.
 - ii. Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση DES χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 6 μήνες, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για άλλους 6 μήνες και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.
 - iii. Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση είτε BMS είτε DES αλλά σε ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 6 μήνες, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για άλλους 6 μήνες και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.
 - iv. Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση BMS χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 2-4 εβδομάδες και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.
 - v. Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση BMS αλλά σε ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 1 μήνα, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για 6-12 μήνες και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.
 - vi. Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο η χρησιμοποίηση DES πρέπει να αποφεύγεται.

Στις παραπάνω προτάσεις, για την ελαχιστοποίηση του αιμορραγικού κινδύνου κατά τη διάρκεια της τριπλής αγωγής συνιστάται η χρήση γαστροπροστασίας, η διατήρηση INR σε όρια 2,0-2,5 και η χρήση μικρών δόσεων ασπιρίνης (100 mg) και κλοπιδογρέλης (75 mg). Οι ισχυρότεροι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγίας. Επίσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου όψιμης θρόμβωσης ενός DES, η συνέχιση ενός αντιαιμοπεταλικού σε συνδυασμό με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και πέραν των 12 μηνών δεν αποκλείεται αρκεί ο αιμορραγικός κίνδυνος να εκτιμάται ως μέτριος ή μικρός.

Τέλος, υπενθυμίζεται ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε διάφορα είδη DES καθώς η ενδοθηλιοποίηση αργεί περισσότερο στα paclitaxel DES σε σχέση με τα sirolimus DES γεγονός που μπορεί να τροποποιήσει τη διάρκεια της απολύτως απαραίτητης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για συνδυασμό διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (αναστολείς θρομβίνης και αναστολείς παράγοντα Xa), αλλά από τη μελέτη RELY φαίνεται ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης και νταμιπικατράνης έχει ίδιες ή και λιγότερες αιμορραγίες από το συνδυασμό ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης και κουμαρινικών.²¹²

Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργότητα (μεγάλα σε μέγεθος αιμοπετάλια, μεγαλύτερη έκφραση δεικτών φλεγμονής όπως η P-σελεκτίνη, υψηλή πυκνότητα υποδοχέων GPIIb/IIIa και υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης).²⁵⁹ Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Επίσης, έχει αναφερθεί μεγαλύτερη αντίσταση στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στους διαβητικούς ασθενείς μηχανισμός που ενδεχομένως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων.²⁶⁰

Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ δεν είναι σαφής. Μέχρι σήμερα οι μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα και ειδικότερα δεν υπάρχει σαφής υπεροχή του οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας. Παρότι λοιπόν η ασπιρίνη μπορεί να μειώνει σε μέτριο βαθμό τα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν συνιστάται πλέον, όπως ίσως παλαιότερα, σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με ΣΔ. Σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις²⁶¹ η χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη μπορεί να ακολουθήσει τους εξής κανόνες:

1. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) συνιστάται σε ενήλικες με ΣΔ και χωρίς προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου, για τους οποίους υπάρχει αυξημένος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος (άνδρες > 50 ετών και γυναίκες > 60

ετών, οι οποίοι έχουν επιπλέον έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και αλβουμινουρία) και για τους οποίους δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (προηγούμενο ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα ή ιστορικό πεπτικού έλκους, ή ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή τα κουμαρινικά αντιπηκτικά).

2. Η χορήγηση ασπιρίνης δεν συνιστάται για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (άνδρες < 50 ετών και γυναίκες < 60 ετών χωρίς επιπλέον μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή με 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο < 5%), καθώς οι πιθανές παρενέργειες από την πρόκληση αιμορραγίας αντισταθμίζουν τα πιθανά οφέλη.
3. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) μπορεί να προταθεί για πρωτογενή πρόληψη σε ενήλικες με ΣΔ με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο (ασθενείς νεότερης ηλικίας με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου ή ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, αλλά 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο 5% έως 10%).

Όσον αφορά στη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΣΔ γενικά ισχύει ότι και στους ασθενείς χωρίς ΣΔ.

Στους διαβητικούς ασθενείς με ACS που θα υποβληθούν σε PCI προτιμάται ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) και πρασουγρέλης (φόρτιση με 60 mg και 10 mg/ημέρα) για 15 μήνες με την προϋπόθεση να μην υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος και να μην υπάρχουν οι σχετικές αντενδείξεις (ηλικία, σωματικό βάρος, ιστορικό ΑΕΕ).

Αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η τυχαίοποιημένη πιλοτική μελέτη Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη (300 mg ημερησί-

ως) και βαρφαρίνη (INR 2,5) έναντι εικονικού φαρμάκου, στην πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων, σε 279 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που ελάμβαναν αγωγή με διουρητικά φάρμακα. Η συχνότητα εμφάνισης AMI, ισχαιμικού ΑΕΕ και θανάτου κατά την περίοδο παρακολούθησης (27 μήνες) ήταν ίδια στις τρεις ομάδες (26% με 32%), ενώ η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αιμορραγιών ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ($p < 0,05$) στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ασπιρίνη. Τα αποτελέσματα της μελέτης WASH δεν εδραιώνουν τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.²⁶²

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αθηροθρόμβωση η συγχορήγηση ασπιρίνης και αναστολέων του μεταρρεπτικού ενζύμου δεν προκαλεί αύξηση της θνητότητας,²⁶³ αν και υπάρχουν επιφυλάξεις από ορισμένους συγγραφείς.¹

Αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η αιμορραγία επηρεάζει καθοριστικά την πρόγνωση, την έκβαση και το κόστος της νοσηλείας των ασθενών. Ειδικά οι ασθενείς με ACS που παρουσιάζουν μείζονα αιμορραγία στην οξεία φάση χαρακτηρίζονται από υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο μέσα στους επόμενους μήνες. Η συστηματική εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου στους ασθενείς στους οποίους χορηγούμε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει την πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών αφού σε αυτούς με υψηλότερο κίνδυνο θα οδηγήσει στην επιλογή ασφαλέστερων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Επί του παρόντος δεν υπάρχει ένα γενικότερα αποδεκτό μοντέλο εκτίμησης αυτού του κινδύνου, όμως έχουν προταθεί τέτοια μοντέλα: το CRUSADE Bleeding Score²⁶⁴ για ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο ή το REACH REGISTRY Score²⁶⁵ όταν πρόκειται για σταθερό μη νοσηλευόμενο ασθενή. Στην πρώτη περίπτωση λαμβάνονται υπόψη το φύλο, το ιστορικό προϋπάρχουσας αγγειακής νόσου και ΣΔ, η καρδιακή συχνότητα, η συστολική πίεση, ο αιματοκρίτης, η κάθαρση κρεατινίνης και η παρουσία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εισαγωγή του, ενώ στη δεύτερη περίπτωση

λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, το ιστορικό PAD, ΣΔ, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος, ο αριθμός αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που λαμβάνει ταυτόχρονα και η σύγχρονη λήψη αναστολέων της βιταμίνης Κ.

Υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη μείωση της πιθανότητας αιμορραγικών επιπλοκών στους ασθενείς στους οποίους χορηγούμε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.¹³⁸ Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου καλό είναι να χρησιμοποιούμε την πρόσβαση από την κερκιδική αρτηρία και σε κάθε περίπτωση η παρακέντηση να γίνεται σε ασφαλές σημείο. Να αποφεύγουμε την αλληλοκάλυψη στη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης και LMWH. Η χορήγηση αναστολέων GPIIb/IIIa είναι καλύτερα να ξεκινάει μέσα στο εργαστήριο, αν κριθεί απαραίτητο, και όχι σε όλους τους ασθενείς ανεξαιρέτως. Μετά την PCI είναι καλύτερο να σταματάμε την αντιπηκτική αγωγή εκτός αν υπάρχει ειδική ένδειξη. Σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής, όπως οι ασθενείς με AF ή προσθετική βαλβίδα θα πρέπει να αποφεύγεται η εμφύτευση DES και να γίνεται PCI με BMS ή και μόνο με μπαλόνι, ώστε η διάρκεια χορήγησης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής να είναι η ελάχιστη δυνατή. Είναι σημαντικό να λαμβάνουμε υπόψη μας την ηλικία, το βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς όταν ρυθμίζουμε τη δόση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αλλά και της αντιπηκτικής αγωγής που χορηγείται παράλληλα και να χορηγούμε πάντα τη μικρότερη αποτελεσματική δόση. Ο ρόλος των συσκευών αγγειακής σύγκλεισης στη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου μετά από PCI παραμένει αμφιλεγόμενος.²⁶⁶ Πρέπει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου με ACS έχουμε τις επιλογές της μπιβαλιρουδίνης όταν επιλέγεται επεμβατική αντιμετώπιση και του fondaparinux όταν επιλέγεται η συντηρητική αντιμετώπιση που μπορεί να μειώσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς να υπολείπονται στη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου.²⁶⁷ Η ταυτόχρονη προφυλακτική χορήγηση PPIs είναι η κατάλληλη επιλογή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά και έχουν παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό (ιστορικό, προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη λήψη αναστολέων βιταμίνης Κ, κορτιζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, λοίμωξη από ελικοβακτήριο του πυλωρού).⁹⁹

Σε περίπτωση αιμορραγίας, αν αυτή δεν είναι σοβαρή, πρέπει να αντιμετωπίζεται χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Αν όμως είναι μείζονα, τότε πρέπει να διακόπτεται τόσο η

αντιαιμοπεταλιακή όσο και η αντιπηκτική αγωγή, εκτός αν η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με συγκεκριμένη αιμοστατική παρέμβαση. Οι μεταγγίσεις αίματος μπορεί να έχουν ιδιαίτερα δυ-

σμενή αποτελέσματα και δεν πρέπει να χορηγούνται σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με αιματοκρίτη πάνω από 25% και αιμοσφαιρίνη πάνω από 8 g/dl.

Σύνοψη κατευθυντήριων οδηγιών

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή πρόληψη της αθηροθρόμβωσης

- Ασπιρίνη 100 mg για την πρωτογενή πρόληψη του AMI σε άντρες 45-79 ετών και του AEE στις γυναίκες 55-79 ετών.
- Ασπιρίνη 100 mg ημερησίως στην πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ή 2 και με υπολογιζόμενο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά Framingham risk score > 10%.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή στα ACS

Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI)

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση

- Σε όλους τους ασθενείς με STEMI η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται ταχύτατα πριν τη θρομβόλυση. Δόση εφόδου 160-325 mg σε μασώμενη, μη εντεροδιαλυτή μορφή ή 250 mg ενδοφλεβίως. Δόση συντήρησης 75-160 mg ημερησίως).
- Η κλοπιδογρέλη πρέπει να χορηγείται σε δόση εφόδου 300 mg εφάπαξ, το ταχύτερο δυνατό (προτείνεται σε ηλικία > 75 ετών η δόση αυτή να είναι 75 mg). Δόση συντήρησης 75 mg ημερησίως.

- Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, δεν έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με STEMI όταν έχει προηγηθεί θρομβόλυση.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με πρωτογενή PCI

- Ασπιρίνη σε δόση εφόδου 75-325 mg πριν την PCI. Στη συνέχεια, 75-100 mg ασπιρίνης από του στόματος σε καθημερινή βάση επ' αόριστον.
- Ανταγωνιστής P2Y12 όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν ή κατά το χρόνο της πρωτογενούς ή μη πρωτογενούς PCI.
 - Τικαγρελόρη 180 mg δόση φόρτισης και ακολούθως 90 mg × 2 ημερησίως τουλάχιστον για 12 μήνες.
 - Πρασουγρέλη 60 mg (μόλις η στεφανιαία ανατομία γίνει γνωστή) δόση φόρτισης και ακολούθως 10 mg ημερησίως τουλάχιστον για 15 μήνες.
 - Κλοπιδογρέλη 600 mg δόση φόρτισης και ακολούθως 75 mg ημερησίως τουλάχιστον για 12 μήνες.
- Ανταγωνιστής των υποδοχέων GPIIb/IIIa

Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία επαναιμάτωσης

- Ασπιρίνη σε δόση φόρτισης 150-325 mg από του στόματος και 250-500 mg ενδοφλεβίως, σε περίπτωση μη δυνατότητας χορήγησης από του στόματος. Δόση συντήρησης από του στόματος 75-100 mg ημερησίως επ' αόριστον.
- Κλοπιδογρέλη από του στόματος σε δόση 75 mg την ημέρα και για 14 τουλάχιστον ημέρες. Η παράταση χορήγησης αυτής της θεραπείας με κλοπιδογρέλη για 12 μήνες θεωρείται εύλογη.

Ασταθής στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/non-STEMI)

- Μασώμενη (μη εντερο-διαλυτή) ασπιρίνη 160 με 325 mg για ελαχιστοποίηση του χρόνου έναρξης της δράσης της. Στη συνέχεια καθημερινή ημερήσια πρόσληψη 81-160 mg.
- 300 mg κλοπιδογρέλης, μαζί με την κλασική αγωγή με ασπιρίνη, ως θεραπεία εφόδου και ακολούθως 75 mg ημερησίως
- Στους ασθενείς όπου έχει επιλεγεί η επεμβατική στρατηγική (στεφανιογραφία /PCI) θειενοπυριδίνη ή τικαγρελόρη όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν ή κατά το χρόνο της πρωτογενούς ή μη πρωτογενούς PCI.
 - Τικαγρελόρη 180 mg δόση φόρτισης και ακολούθως 90 mg x 2 ημερησίως τουλάχιστον για 12 μήνες.
 - Πρασουγρέλη 60 mg (μόλις η στεφανιαία ανατομία γίνει γνωστή) δόση φόρτισης και ακολούθως 10 mg ημερησίως τουλάχιστον για 15 μήνες.
 - Κλοπιδογρέλη 600 mg δόση φόρτισης, 150 mg ημερησίως για 7 ημέρες και ακολούθως 75 mg ημερησίως τουλάχιστον για 12 μήνες.

Χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GPIIb/IIIa

- Μόνο σε περίπτωση PCI και εφόσον υπάρχουν επιπλοκές που απαιτούν τη χρήση τους (θρόμβος, επηρεασμένη ενδοστεφανιαία ροή), ή και σαν αντιαιμοπεταλιακή κάλυψη (σε έλλειψη φόρτισης με θειενοπυριδίνη).
- Η αποτελεσματικότητα της πρώιμης χορήγησης τους σε ασθενείς με ACS δεν είναι εξακριβωμένη.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε σταθερή στεφανιαία νόσο

- Ασπιρίνη σε ημερήσια δόση 100 mg από του στόματος σε καθημερινή βάση.
- Σε αντένδειξη λήψης ασπιρίνης, κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε εμφύτευση συσκευών σύγκλεισης κολποκοιλιακών ελλειμμάτων και σε συσκευές διαδερμικής εμφύτευσης καρδιακών προσθετικών βαλβίδων

- Συγχορήγηση ασπιρίνης 100 mg με κλοπιδογρέλη 75 mg για 3 μήνες και μετά 100 mg ασπιρίνης για άλλους 3-6 μήνες σε όλους τους ασθενείς μετά από της σύγκλειση των μεσοκολπικών ελλειμμάτων.
- Σε ασθενείς με χειρουργικά εμφυτευμένες βιοπροσθετικές βαλβίδες αντιπηκτική αγωγή (INR 2,5) τους 3 πρώτες μήνες και ακολούθως ασπιρίνη.
- Μετά από διαδερμική τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 6 μήνες και λήψη ασπιρίνης (100 mg) επ' αόριστον.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, εμφυτεύσιμοι βηματοδότες και απινιδωτές

- Δε διακόπτεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε απλές ΗΦΜ κι επεμβάσεις κατάλυσης αρρυθμιών.
- Σε εμφυτεύσιμους βηματοδοτών ή αυτόματων απινιδωτών η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών για 5-7 ημέρες πρέπει να γίνεται με περίσκεψη και μόνο σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε οξύ και παλαιό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

- Η ασπιρίνη είναι το μόνο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που χορηγείται κατά την οξεία φάση.

Χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ή μόνο κλοπιδογρέλης, όπου αυτό είναι δυνατό. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί μόνο ασπιρίνη ή μόνο τριφλουζάλη.

- Σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ συνιστάται η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ή μόνο κλοπιδογρέλης, όπου αυτό είναι δυνατό. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί μόνο ασπιρίνη ή μόνο τριφλουζάλη.

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Περιφερική Αρτηριακή Νόσο και την Αποφρακτική Νόσο των Καρωτίδων

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

- Δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με συμπτωματική PAD με με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη.
- Η συνδυασμένη αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), υπερτερεί της μονοθεραπείας μόνο σε ασθενείς με PAD που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα.
- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD, φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.
- Η προσθήκη των από του στόματος αντιπηκτικών στο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από αυτά
- Χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε χειρουργικές παρακάμψεις κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου, και ειδικά η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε χειρουργικές παρακάμψεις με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος.
- Τα αντιπηκτικά από του στόματος σε υψηλή δοσολογία (στόχος INR: 3,0-4,5), υπερτερούν ελαφρά της ασπιρίνης στη διατήρηση της βατότητας των κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου χειρουργικών παρακάμψεων με φλεβικό μόσχευμα, διπλασιάζοντας όμως τον κίνδυνο για αιμορραγία. Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, και μόνο σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση του μοσχεύματος και απώλειας του μέλους.

- Χορήγηση ασπιρίνης προ και μετά από τις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία.
- Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί προς το παρόν η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, χρησιμοποιείται ήδη ευρέως στην κλινική πράξη.
- Η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα.
- Ασθενείς που πάσχουν από ανευρυσματική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται σε όλη την περι-εγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περι-εγχειρητικών καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

- Χρόνια λήψη ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης ή συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης σε ασθενείς με συμπτωματική ANK.
- Δια βίου λήψη ασπιρίνης σε ασθενείς με ασυμπτωματική ANK και επί αντένδειξης εναλλακτικά κλοπιδογρέλη.
- Δε χορηγείται κλασική ηπαρίνη ή LMWH σε θεραπευτικές δόσεις μετά από παροδικό ή μόνιμο ΑΕΕ που αποδίδεται σε ANK, ενώ και η συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διαρκεί το πολύ 3 μήνες μετά το επεισόδιο.
- Λήψη ασπιρίνης προ, κατά και μετά την ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας, ενώ η προσθήκη κλοπιδογρέλης προεγχειρητικά είναι δυνατόν να μειώσει ακόμη περισσότερο τα μετεγχειρητικά νευρολογικά συμβάντα.
- Η ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες πρέπει να γίνεται υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Η αγωγή πρέπει να αρχίζει προ της επέμβασης και να διαρκεί από 1 έως 3 μήνες.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή

- Δε συνιστάται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, παρά μόνο σε αδυναμία λήψης αντιπη-

κτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των νεώτερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών.

κός αποκλεισμός αν δεν έχουν παρέλθει 7 ημέρες από την τελευταία δόση της τικαγρελόρης.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και μη καρδιοχειρουργική επέμβαση

- Η αντιμετώπιση των ασθενών υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που θα υποβληθούν σε μη καρδιακή εγχείρηση εξαρτάται κυρίως από το χρόνο από την εμφύτευση του stent και το είδος της επέμβασης.
- Επεμβάσεις μετά από ένα μήνα για τα BMS, 12 μήνες για τα DES και 6 μήνες για τα τρίτης γενιάς DES μπορούν να γίνουν με ασφάλεια και χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.
- Το επίπεδο του επείγοντος και ο κίνδυνος θρόμβωσης ή/και αιμορραγίας πρέπει να εξετασθεί και περιεγχειρητικά για κάθε ασθενή.
- Οι περισσότερες εγχειρήσεις πρέπει να γίνονται υπό ασπιρίνη και οι χειρουργοί να ενθαρρύνονται να χειρουργούν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε χαμηλού προς μετρίου κινδύνου επεμβάσεις.
- Στις περιπτώσεις που πρέπει να διακοπεί το δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό τότε η κλοπιδογρέλη πρέπει να διακόπτεται για 3-5 ημέρες, η πρασουργέλη για 7-10 ημέρες και η τικαγρελόρη για 7 ημέρες και να γίνεται υποκατάσταση με ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa. (Η έγχυση πρέπει να σταματήσει 4 ώρες πριν την επέμβαση).

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία

- Ασπιρίνη (75-300 mg ημερησίως) δεν αυξάνει τον κίνδυνο νωπιαίου αιματώματος μετά από περιοχική αναισθησία.
- Η κλοπιδογρέλη πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν την εφαρμογή κεντρικού νευρικού αποκλεισμού.
- Η πρασουργέλη, πρέπει να διακόπτεται 7-10 ημέρες πριν την εφαρμογή κεντρικού νευρικού αποκλεισμού.
- Δεν πρέπει να γίνεται κανένας κεντρικός νευρι-

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και καρδιοχειρουργική επέμβαση

- Η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς μετά από CABG με φλεβικό μόσχευμα 100-325 mg/ημέρα.
- Η χορήγηση της ασπιρίνης μετά από CABG θα πρέπει να ξεκινά μετά από 6-ώρες από το πέρας του χειρουργείου ή όταν έχει παύσει η μετεγχειρητική αιμορραγία
- Χορήγηση συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης, για 9-12 μήνες στους ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG μετά από ACS.
- Συνέχιση της θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG και μετεγχειρητικά έχουν αγγείο χωρίς CABG στο οποίο έχει προηγηθεί επιτυχής PCI.
- Περιεγχειρητική διακοπή της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης για διάστημα 3-5 ημερών της, της πρασουργέλης και της τικαγρελόρης για διάστημα 7 ημερών σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων (πλειοψηφία των ασθενών) που πρόκειται να υποβληθούν σε CABG.
- Οι ασθενείς που έχουν λάβει ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, πρασουργέλη ή τικαγρελόρη πρέπει να οδηγούνται σε CABG χωρίς να διακόπτεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μόνο όταν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προώμων σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων.
- Η τικαγρελόρη και η παρασουργέλη μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από CABG.
- Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μετά από αντικατάσταση αορτικής ή μιτροειδούς με βιολογική βαλβίδα είναι μια αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς που δεν έχουν άλλες ενδείξεις για μετεγχειρητική χρήση κουμαρινικών.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

- Από του στόματος χορήγηση αντιαιμοπεταλικής αγωγής σε ασθενείς με CKD όλων των

σταδίων λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεως.

- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν χορηγείται η τιροφιμπάνη και η επιπιφιματιδίη οι οποίες πρέπει να χορηγούνται σε μικρότερες δόσεις. Η χορήγηση της επιπιφιματιδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min).

Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε τοποθέτηση stent

- Οι ασθενείς με AF και πρόσφατη τοποθέτηση stent πρέπει να λάβουν για κάποιο χρονικό διάστημα τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με κουμαρινικά, ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη.
- Εάν ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι μικρός (CHA2DS2VASc score 0-1) δεν χρειάζεται να δοθεί κουμαρινική αγωγή και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι επαρκής.
- Εάν ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι μεγάλος (CHA2DS2VASc score >1) η τριπλή αγωγή είναι απαραίτητη.
- Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (ΑΣ, με χρήση BMS χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 1 μήνα και στη συνέχεια κουμαρινική αγωγή.
- Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση DES χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 6 μήνες, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για άλλους 6 μήνες και στη συνέχεια κουμαρινική αγωγή.
- Σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση είτε BMS είτε DES αλλά σε ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 6 μήνες, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για άλλους 6 μήνες και στη συνέχεια κουμαρινική αγωγή.
- Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση BMS χωρίς ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 2-4 εβδομάδες και στη συνέχεια κουμαρινική αγωγή.
- Σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, με χρήση BMS αλλά σε ACS συνιστάται τριπλή αγωγή για 1 μήνα, στη συνέχεια διπλή αγωγή με κουμαρινικά και κλοπιδογρέλη (ή ασπιρίνη) για

6-12 μήνες και στη συνέχεια αγωγή με κουμαρινικά.

Αντ αιμοπεταλιακή Αγωγή σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη

- Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) σε ενήλικες με ΣΔ και χωρίς προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου, για τους οποίους υπάρχει αυξημένος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος και για τους οποίους δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας
- Η ασπιρίνη δε συνιστάται για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) προτείνεται για πρωτογενή πρόληψη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Όσον αφορά στη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΣΔ γενικά ισχύει ότι και στους ασθενείς χωρίς ΣΔ
- Στους διαβητικούς ασθενείς με ACS που θα υποβληθούν σε PCI προτιμάται ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) και πρασουγρέλης (φόρτιση με 60 mg και 10 mg/ημέρα) για 15 μήνες με την προϋπόθεση να μην υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος και να μην υπάρχουν οι σχετικές αντενδείξεις (ηλικία, σωματικό βάρος, ιστορικό ΑΕΕ).

Αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

- Δε συνιστάται η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

- Πρόσβαση από κερκιδική αρτηρία.

- Αποφυγή αλληλοκάλυψης ηπαρίνης και LMWH.
- Έναρξη χορήγησης ανταγωνιστών GPIIb/IIIa μέσα στο εργαστήριο αν κριθεί απαραίτητο.
- Διακοπή αντιπηκτικής αγωγής μετά την PCI.
- BMS σε ασθενείς με ένδειξη για μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικών.
- Δόσεις αντιπηκτικών ανάλογα με το βάρος και τη νεφρική λειτουργία.

Βιβλιογραφία

1. Γεροτζιάφας Γ, Βασιλόπουλος Δ, Βέμιος Κ, et al. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή σε Ασθενείς με Αθηροθρόμβωση η Ασθενείς με Κίνδυνο Αθηροθρόμβωσης. 1η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ. Ελλ Καρδιολ Επιθ. 2006; 47: A7-A48.
2. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. 2004; 25: 1197-207.
3. Drouot L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis. 2002; 13 Suppl 1: 1-6.
4. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. Thromb Haemost. 2008; 99: 480-486.
5. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med. 2007; 357: 2482-2494.
6. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. Nat Med. 2002; 8: 1227-1234.
7. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. Nature. 2001; 409: 202-207.
8. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. J Biol Chem. 1996; 271: 33157-33160.
9. Michelson AD. Platelets. San Diego CA: Elsevier/Academic Press; 2006.
10. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Goudevenos IA, Tselepis AD. Platelet-Mediated Inflammation in Cardiovascular Disease. Potential Role of Platelet-Endothelium Interactions. Curr Vasc Pharmacol 2012.
11. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. Blood Cells Mol Dis. 2006; 36: 206-210.
12. Stellos K, Gawaz M. Platelet interaction with progenitor cells: potential implications for regenerative medicine. Thromb Haemost. 2007; 98: 922-929.
13. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000; 101: 1206-1218.
14. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. Br J Pharmacol. 2006; 147 Suppl 1: S241-251.
15. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J. 2011; 32: 2922-2932.
16. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. N Engl J Med. 1983; 308: 800-805.
17. Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Tselepis AD. Acute and long-term antiplatelet therapy. Drugs Today (Barc) 2008; 44: 331-352.
18. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med. 1994; 330: 1287-1294.
19. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004; 25: 166-181.
20. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012; 379: 1602-1612.
21. de la Cruz JP, Mata JM, Sanchez de la Cuesta F. Triflusal vs aspirin on the inhibition of human platelet and vascular cyclooxygenase. Gen Pharmacol. 1992; 23: 297-300.
22. Ramis J, Mis R, Forn J, Torrent J, Gorina E, Jane F. Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991; 16: 269-273.
23. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. Cochrane Database Syst Rev. 2005: CD004296.
24. CoMparison of Triflusal and Clopidogrel Effect in Secondary Prevention of Stroke Based on the Cytochrome P450C19Genotyping(MAESTRO). 2011. (Accessed at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174693>.)
25. Cattaneo M. New P2Y(12) inhibitors. Circulation. 2010; 121: 171-179.
26. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 486-501.
27. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009; 360: 363-75.
28. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemost. 2000; 84: 891-896.
29. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. Nat Med. 2011; 17: 110-116.
30. Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. J Thromb Haemost. 2011; 9: 2371-2378.
31. Sibbing D, Koch W, Massberg S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. Eur Heart J. 2011; 32: 1605-1613.
32. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 53-59.
33. Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP. Inactivation of the human P2Y12 receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. Blood. 2003; 101: 3908-3914.
34. Horstrup K, Jablonka B, Honig-Liedl P, Just M, Kochsiek K, Walter U. Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. Eur J Biochem. 1994; 225: 21-27.
35. Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance. Hellenic J Cardiol. 2007; 48: 352-363.

36. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-251.
37. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360: 354-362.
38. Darius H, Mönzel T, Huber K. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. *J Kardiol*. 2009; 16: 412-416.
39. Kim SD, Kang W, Lee HW, 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: 793-803.
40. Neubauer H, Kruger JC, Lask S, et al. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol*. 2009; 98: 533-540.
41. Borsiczky B, Sarszegi Z, Konyi A, Szabados S, Gaszner B. The effect of clopidogrel besylate and clopidogrel hydrogensulfate on platelet aggregation in patients with coronary artery disease: A retrospective study. *Thromb Res*. 2012; 129: 700-703.
42. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Ntalas IV, Goudevenos IA, Tselepis AD. Antiplatelet Efficacy of Long-Term Treatment With Clopidogrel Besylate in Patients With a History of Acute Coronary Syndrome: Comparison With Clopidogrel Hydrogen Sulfate. *Angiology* 2011.
43. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Ntalas IV, Goudevenos IA, Tselepis AD. Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13: 149-158.
44. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007; 25: 357-374.
45. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007; 116: 2923-2932.
46. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1017-1023.
47. Alexopoulos D, Dimitropoulos G, Davlouros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 403-410.
48. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Davlouros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J*. 2011; 162: 733-739.
49. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 2159-2164.
50. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001-2015.
51. Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J*. 2010; 160: 16-22 e1.
52. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1038-1047.
53. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1852-1856.
54. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Azd6140. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16: 225-229.
55. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 487-496.
56. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1964-1977.
57. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009; 27: 259-274.
58. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009; 120: 2577-2585.
59. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
60. Gorog DA, Sweeny JM, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs-fact or artifact? *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6: 365-373.
61. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J* 2006; Suppl. 8 (Suppl. G): G53-G58.
62. Alexopoulos D, Plakomyti TE, Xanthopoulou I. Variability and treatment of high on-prasugrel platelet reactivity in patients with initial high on-clopidogrel platelet reactivity. *Int J Cardiol*. 2012; 154: 333-334.
63. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 467-473.
64. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 230-235.

65. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710-1713.
66. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J.* 2009; 157: 889-893.
67. Faraday N, Becker DM, Becker LC. Pharmacogenomics of platelet responsiveness to aspirin. *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 1413-1425.
68. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6: 273-282.
69. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66: 222-232.
70. Marin F, Gonzalez-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldan V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1041-1057.
71. Williams MS, Weiss EJ, Sabatine MS, et al. Genetic regulation of platelet receptor expression and function: application in clinical practice and drug development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2372-2384.
72. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73: 122-130.
73. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2340-2345.
74. Takahashi S, Ushida M, Komine R, et al. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. *Thromb Res.* 2008; 121: 509-517.
75. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2312-2317.
76. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1827-1832.
77. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1742-1750.
78. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109: 3171-3175.
79. Bhatt DL. What makes platelets angry: diabetes, fibrinogen, obesity, and impaired response to antiplatelet therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1060-1061.
80. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1704-1714.
81. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010; 121: 512-518.
82. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009; 30: 916-922.
83. Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. *Am Heart J.* 2009; 157: 253-262.
84. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010; 304: 1821-1830.
85. Bhatt DL, Pare G, Eikelboom JW, et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *Eur Heart J.* 2012.
86. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 343: d4588.
87. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1822-1834.
88. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2008; 29: 992-1000.
89. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 849-856.
90. van Werkum JW, van der Stelt CA, Seesing TH, ten Berg JM, Hackeng CM. The flow cytometric VASP assay can be used to determine the effectiveness of clopidogrel in patients treated with abciximab. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 881-883.
91. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 919-933.
92. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2427-2434.
93. Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel "Resistance": Where are We Now? *Cardiovasc Ther.* 2011.
94. Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets.* 2012; 23: 83-90.
95. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010; 376: 1312-1319.
96. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010; 376: 1320-1328.
97. Fernando H, Dart AM, Peter K, Shaw JA. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 933-944.
98. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1909-1917.
99. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus doc-

- ument on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 122: 2619-2633.
100. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. The inhibitory potency of clopidogrel on ADP-induced platelet activation is not attenuated when it is co-administered with atorvastatin (20 mg/day) for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Platelets*. 2005; 16: 287-292.
 101. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 109: 1335-1338.
 102. Olesen JB, Gislason GH, Charlott MG, et al. Calcium-channel blockers do not alter the clinical efficacy of clopidogrel after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 409-417.
 103. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2051-2057.
 104. Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res Suppl*. 1983; 4: 39-46.
 105. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39: 1358-1363.
 106. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238-1251.
 107. Goudevenos JA, Tselepis AD. Basic and clinical aspects of platelet integrin alphaIIb beta3 receptor antagonists in acute coronary syndromes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001; 2: 244-249.
 108. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2000; 284: 1549-1558.
 109. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2002; 360: 342-3.
 110. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1800-1814.
 111. Chackalamannil S. Thrombin receptor (protease activated receptor-1) antagonists as potent antithrombotic agents with strong antiplatelet effects. *J Med Chem*. 2006; 49: 5389-5403.
 112. Chackalamannil S, Wang Y, Greenlee WJ, et al. Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity. *J Med Chem*. 2008; 51: 3061-3064.
 113. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA*^CER) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2009; 158: 327-334 e4.
 114. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1404-1413.
 115. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, Flather MD, Bhatt DL. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2601-2613.
 116. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation*. 2011; 123: 1843-1853.
 117. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhubl SR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y12 receptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50: 27-35.
 118. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2330-2341.
 119. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2318-2329.
 120. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 265-274.
 121. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol*. 2010; 6: 445-453.
 122. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraVeneous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVALuate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J*. 2010; 160: 65-72.
 123. Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y12 inhibitors. *Thromb Haemost*. 2011; 105 Suppl 1: S75-81.
 124. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1293-1304.
 125. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-86.
 126. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 396-404.
 127. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
 128. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 1: S11-61.
 129. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 2134-2141.
 130. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849-1860.
 131. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 841-848.
 132. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122: S422-465.
 133. Gibson CM, Murphy SA, Pride YB, et al. Effects of pretreat-

- ment with clopidogrel on nonemergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study. *Am Heart J.* 2008; 155: 133-139.
134. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, 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: 1224-1232.
 135. Scirica BM, Sabatine MS, Morrow DA, et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 37-42.
 136. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909-2945.
 137. Steg PG, James S, Harrington RA, 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: 2131-2141.
 138. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2501-2555.
 139. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2205-2241.
 140. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295: 1531-1538.
 141. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 470-475.
 142. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2446-2455.
 143. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 210-247.
 144. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1607-1621.
 145. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999; 281: 707-713.
 146. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005; 26: 18-26.
 147. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart.* 1998; 80: 40-44.
 148. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: 7S-47S.
 149. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000; 21: 2033-2041.
 150. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494-502.
 151. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
 152. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 550-557.
 153. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Colonna G, Mangiacapra F, Montinaro A. Clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1337-1343.
 154. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 672-684.
 155. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; 364: 1519-1521.
 156. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation.* 2012; 125: 2015-2026.

157. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year CIOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1357-1361.
158. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: S27-86.
159. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004; 350: 232-238.
160. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
161. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2176-2190.
162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 678-685.
163. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2205-2217.
164. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2008; 94: 1548-1558.
165. Huber K, Holmes DR, Jr., van 't Hof AW, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1708-1716.
166. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-366.
167. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry. *Am Heart J.* 2009; 158: 569-575.
168. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation.* 2009; 119: 1933-1940.
169. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation.* 2010; 122: 2709-2717.
170. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2011; 27 Suppl A: S1-59.
171. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1341-1381.
172. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation.* 2007; 116: 2762-2772.
173. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ.* 1995; 310: 827-830.
174. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* 1992; 340: 1421-1425.
175. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348: 1329-1339.
176. Cruz-Fernandez JM, Lopez-Bescos L, Garcia-Dorado D, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21: 457-465.
177. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2003; 34: 840-848.
178. Bedard E, Rodes-Cabau J, Houde C, et al. Enhanced thrombogenesis but not platelet activation is associated with transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Stroke.* 2007; 38: 100-104.
179. Rodes-Cabau J, Palacios A, Palacio C, et al. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects. *Int J Cardiol.* 2005; 98: 107-112.
180. Pelliccia F, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Transcatheter occlusion of interatrial communications: postprocedural transoesophageal echocardiography allows timely detection and treatment of intracardiac thrombus formation. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10: 439-441.
181. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008; 118: 887-896.
182. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 230-268.

183. Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, et al. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22: 626-631.
184. Tompkins C, Henrikson CA. Optimal strategies for the management of antiplatelet and anticoagulation medications prior to cardiac device implantation. *Cardiol J.* 2011; 18: 103-109.
185. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 581-598.
186. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke.* 1999; 30: 363-370.
187. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997; 349: 1569-1581.
188. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
189. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000: CD000029.
190. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507.
191. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012; 43: 1058-1066.
192. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 331-337.
193. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1706-1717.
194. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143: 1-13.
195. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McCorrigan C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: e669S-90S.
196. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011.
197. Mohler ER, 3rd. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is the best therapy aspirin, clopidogrel, or both? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 74 Suppl 1: S1-6.
198. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 217-227.
199. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41 Suppl 1: S1-S58.
200. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000535.
201. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346-351.
202. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CAS-PAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010; 52: 825-833, 33 e1-2.
203. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008; 358: 689-699.
204. Dorffler-Melly J, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: initial experience. *Radiology.* 2005; 237: 1103-1109.
205. Matsagas M, Jagroop IA, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of a loading dose (300 mg) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003; 9: 115-120.
206. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1002-1044.
207. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: e601S-636S.
208. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 1-19.
209. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A, et al. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40: 162-167.
210. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867.

211. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994; 343: 687-91.
212. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369-2429.
213. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*. 2006; 37: 447-451.
214. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 493-503.
215. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1903-1912.
216. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-1566.
217. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806-817.
218. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.
219. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-992.
220. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-891.
221. Gaglia MA, Jr., Waksman R. Systematic review of thienopyridine discontinuation and its impact upon clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2358-2364.
222. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 131-142.
223. Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H, et al. Characterization of post-operative risk associated with prior drug-eluting stent use. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 542-549.
224. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2145-2150.
225. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2261-2276.
226. To AC, Armstrong G, Zeng I, Webster MW. Noncardiac surgery and bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 213-221.
227. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35: 64-101.
228. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaui JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 999-1015.
229. Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010; 24: 121-131.
230. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med*. 1982; 307: 73-78.
231. Dunning J, Das S. What is the optimal dose of aspirin after discharge following coronary bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003; 2: 427-430.
232. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004; 110: e340-437.
233. Fremes SE, Levinton C, Naylor CD, Chen E, Christakis GT, Goldman BS. Optimal antithrombotic therapy following aorticoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993; 7: 169-180.
234. Sorensen R, Abildstrom SZ, Hansen PR, et al. Efficacy of post-operative clopidogrel treatment in patients revascularized with coronary artery bypass grafting after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1202-1209.
235. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1639-1643.
236. Sun JC, Teoh KH, Lamy A, et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary Artery Bypass Grafting study. *Am Heart J*. 2010; 160: 1178-1184.
237. Gao C, Ren C, Li D, Li L. Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 59-62.
238. Kulik A, Chan V, Ruel M. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass graft surgery: perioperative safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8: 169-182.
239. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1965-1972.
240. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004; 110: 1202-1208.
241. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2411-2420.
242. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1288-1294.

243. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 576S-599S.
244. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005; 112: 1286-292.
245. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 281-286.
246. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2970-2988.
247. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol*. 2009; 25: 683-689.
248. Montalescot G, Wiwiot SD, Braunwald E, 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: 723-731.
249. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 73-92.
250. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 37-45.
251. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 627-633.
252. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Panagiotou A, et al. Prevalence of inadequate platelet inhibition by clopidogrel in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 469-471.
253. Alexopoulos D, Panagiotou A, Xanthopoulou I, et al. Antiplatelet effects of prasugrel vs. double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 2379-2385.
254. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Plakomyti TE, Goudas P, Koutroulia E, Goumenos D. Ticagrelor in Clopidogrel-Resistant Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2012.
255. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J*. 2008; 155: 687-693.
256. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010; 122: 1056-1067.
257. Pipilis A, Lazaros G, Tsakonas G, Stefanadis C. Triple anti-thrombotic therapy with aspirin, a thienopyridine derivative plus oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 330-337.
258. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 13-28.
259. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009; 32: 531-540.
260. Ferreira JL, Cequier AR, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7: 274-288.
261. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121: 2694-2701.
262. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004; 148: 157-164.
263. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 88: 207-214.
264. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882.
265. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1257-65.
266. Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, Applegate RJ. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1-10.
267. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1854-1864.