

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Κλοπιδογρέλη και Καρδιαγγειακά Νοσήματα. Ανάλυση των Κλινικών Μελετών που Αποτελούν Ορόσημο στην Κλινική της Χρήση

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ<sup>1</sup>, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ<sup>2</sup>, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΙΠΙΛΗΣ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων, <sup>2</sup>Εργαστήριο Βιοχημείας και Κλινικής Χημείας του Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και <sup>3</sup>Α' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ «Υγεία», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Κλοπιδογρέλη, κλινικές μελέτες, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη.**

Ημερ. παραλαβής εργασίας:  
4 Απριλίου 2011  
Ημερ. αποδοχής:  
21 Σεπτεμβρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ιωάννης Α. Γουδέβενος

Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων  
Ιωάννινα, 451 10  
e-mail: [igoudev@cc.uoi.gr](mailto:igoudev@cc.uoi.gr)

**Τ**α καρδιαγγειακά νοσήματα τα οποία οφείλονται στην αθηροθρόμβωση αποτελούν την πιο συχνή αιτία θνητότητας και αναπηρίας σε όλο τον κόσμο. Η προσκόλληση, η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων παίζουν κεντρικό ρόλο στη φυσιολογική αιμόσταση, αλλά και στην παθολογική θρόμβωση. Η δεύτερη οδηγεί είτε σε εκδηλώσεις όπως το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή σε ισχαιμικές επιπλοκές που ακολουθούν τις στεφανιαίες παρεμβάσεις (αγγειοπλαστική) όπως η θρόμβωση στο stent. Συνεπώς, αφού τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης φυσικό είναι και η αντιαιμοπεταλιακή (ΑΑ) θεραπεία να έχει κεντρική θέση στην αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων.

Σε κλινική χρήση σήμερα εκτός από την ασπιρίνη που περιορίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αναστολή της κυκλοοξυγενάσης και μη παραγωγή θρομβοξάνης Α<sub>2</sub> έχουμε στη διάθεσή μας άλλες τρεις από του στόματος κατηγορίες ΑΑ φαρμάκων. Α) Οι θειενοπυριδίνες (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη). Οι θειενοπυριδίνες δρουν μέσω αποκλεισμού του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> και δεν επιτρέπουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη διφωσφορική αδενο-

σίνη (ADP). Β) Τα μη θειενοπυριδινικά φάρμακα που δρουν στον ίδιο υποδοχέα, όπως η τικαγρελόρη (ticagrelor) που είναι ο πρώτος per os χορηγούμενος, άμεσος και αναστρέψιμος αναστολέας του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> και σε αντίθεση με τις θειενοπυριδίνες δε μεταβολίζεται στο ήπαρ. Γ). Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης με εκπροσώπους τη διπυριδαμόλη και τη σιλοσταζόλη. Επειδή ο μηχανισμός δράσης των διαφόρων κατηγοριών ΑΑ φαρμάκων είναι διαφορετικός, ο συνδυασμός τους έχει συνεργική δράση με αποτέλεσμα την αυξημένη αποτελεσματικότητα, αλλά συγχρόνως και τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών.

Η κλοπιδογρέλη αποτελεί το πιο καλά μελετημένο και ευρέως χρησιμοποιούμενο ΑΑ φάρμακο μετά την ασπιρίνη. Χρησιμοποιείται περισσότερο από 10 χρόνια και είναι το πρώτο σε πωλήσεις φάρμακο στη χώρα μας. Αιτίες για τη μεγάλη χρήση της είναι το ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών παθήσεων στις οποίες ενδείκνυται, οι πολλές ειδικότητες ιατρών που τη συνταγογραφούν και η σχετική ασφάλεια που τη διακρίνει.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύουμε τις μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, με πληθυσμό άνω των 1000 ασθενών που αποτελούν ορόσημο στην πορεία της κλοπιδογρέλης. Ο σκοπός μας

είναι να αναδείξουμε τις ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησής της ώστε ο θεράπων γιατρός να κατανοήσει τα υπάρχοντα δεδομένα για κάθε περίπτωση επιλογής της για συνταγογράφηση. Στα επόμενα εδάφια, εξετάζονται οι διάφορες κλινικές οντότητες όπου έχει δοκιμασθεί η κλοπιδογρέλη είτε ως εναλλακτική θεραπεία είτε ως προσθήκη στη γνωστή ευεργετική δράση της ασπιρίνης.

### Οξέα στεφανιαία σύνδρομα - Διαδερμική αγγειοπλαστική

Τα ΟΣΣ κλινικά διακρίνονται σε εμφράγματα μυοκαρδίου (ΕΜ) με ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (γνωστά ως STEMI και NSTEMI αντίστοιχα). Στην κατηγορία των NSTEMI υπάγεται και η ασταθής στηθάγχη επειδή έχει τον ίδιο τρόπο αντιμετώπισης. Καθώς η σύγχρονη αντιμετώπιση των ΟΣΣ περιλαμβάνει συχνά τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής και εμφύτευσης stent οι δύο αυτές κλινικές οντότητες εξετάζονται στο ίδιο εδάφιο της ανασκόπησης.

Η ασπιρίνη θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΟΣΣ τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια φάση. Η αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent αποτέλεσε επανάσταση στην επαναγγείωση του μυοκαρδίου και αποτελεί σήμερα μια από τις πιο δημοφιλείς επεμβάσεις. Το πρόβλημα όμως της οξείας και της απώτερης θρόμβωσης μέσα στο stent λύθηκε με τη χρήση των θειενοπυριδινών.

Η μελέτη **CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent Interventional Cooperative Study)** είναι αυτή που καθιέρωσε το ασφαλές προφίλ της κλοπιδογρέλης έναντι της τικλοπιδίνης σε ασθενείς με επιτυχή αγγειοπλαστική.<sup>1</sup> Η θεραπεία με 75 mg κλοπιδογρέλης, με ή χωρίς δόση φόρτισης, σχετίστηκε με λιγότερες σοβαρές αιμορραγικές και αιματολογικές επιπλοκές και μικρότερη πρώιμη διακοπή του φαρμάκου εξ αιτίας μη καρδιακών συμβαμάτων (4,6% έναντι 9,1%;  $P=0,005$ ). Η συχνότητα των ισχαιμικών συμβαμάτων που παρατηρήθηκε δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Τα αποτελέσματα της CLASSICS επηρέασαν αποφασιστικά τη χρήση της κλοπιδογρέλης ως τη θειενοπυριδίνη επιλογής που συνεχίζει να χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.

Η μελέτη **CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)** καθιέρωσε τη διπλή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) ΑΑ αγωγή στα ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST.<sup>2</sup> Περιέλαβε 12.562 ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων <24 ώρες, που πέραν της αγωγής με ασπιρίνη (75-325 mg/ημέρα) τυχαιοποιήθηκαν σε placebo ή κλοπιδογρέλη

(φόρτιση με 300 mg και στη συνέχεια 75 mg /ημέρα). Άρα, επρόκειτο για μια σύγκριση αγωγής με ασπιρίνη έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 9 μήνες (3-12 μήνες). Το 44% των ασθενών υπεβλήθη σε στεφανιογραφία, το 16,5% σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και το 21,2% σε αγγειοπλαστική, είναι δηλαδή για μια μελέτη συντηρητικής κατά βάση αντιμετώπισης. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, ΕΜ και ΑΕΕ. Στην ομάδα της κλοπιδογρέλης παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου κατά 20% και του απόλυτου κινδύνου κατά 2,1% (συχνότητα συμβαμάτων 9,3% έναντι 11,4%,  $p < 0,001$ ). Το όφελος προήλθε από τη μείωση του μη θανατηφόρου ΕΜ και όχι του αγγειακού θανάτου ή του ΑΕΕ. Το μέγεθος του οφέλους αντισταθμίσθηκε από την κατά 1% αύξηση του απόλυτου κινδύνου των μεγάλων αιμορραγιών (3,7% έναντι 2,7%,  $p=0,001$ ). Στη μελέτη αυτή η επίπτωση μειζόνων και ελασσόνων αιμορραγιών με το συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ήταν 3,7% και 5,1% αντίστοιχα χωρίς να καταγραφεί αύξηση των απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών σε σύγκριση με μόνη την ασπιρίνη. Η συχνότητα των αιμορραγιών ήταν ανάλογη με τη δόση της ασπιρίνης (Πίνακας 1). Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την άποψη ότι η ιδανική δόση της ασπιρίνης πρέπει να είναι μεταξύ 75 και 100 mg ιδιαίτερα σε συγχρόνηση με κλοπιδογρέλη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις αιμορραγίες μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CABG και είχαν διακόψει την κλοπιδογρέλη 5 ημέρες πριν την επέμβαση.

Η υποομάδα των 2.658 ασθενών που υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική αποτέλεσε το υλικό της μελέτης **PCI-CURE**.<sup>3</sup> Η αγγειοπλαστική έγινε μέσα σε 10 ημέρες (διάμεσος χρόνος 6 ημέρες) από την αρχική τυχαιοποίηση στη CURE και η απόφαση ήταν στη δικριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Στο χρονικό διάστημα πριν την αγγειοπλαστική οι ασθενείς ελάμβαναν την καθορισμένη αγωγή της CURE (δηλαδή κλοπιδογρέλη ή placebo), και στο χρονικό διά-

**Πίνακας 1.** Αιμορραγία και χορηγούμενες δόσεις ασπιρίνης: μελέτη CURE

Ασπιρίνη (δόση)	Κλοπιδογρέλη + Ασπιρίνη	Placebo + Ασπιρίνη
<100 mg	2,6%	2,0%
100-200 mg	3,5%	2,3%
>200 mg	4,9%	4,0%

στημα από την αγγειοπλαστική μέχρι τη συμπλήρωση 30 ημερών όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν κλοπιδογρέλη (με ανοικτό τρόπο) και στη συνέχεια επανέρχονταν στην τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή αγωγή. Επομένως, επρόκειτο πρακτικά για μια σύγκριση προφόρτισης ή μη με κλοπιδογρέλη. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, ΕΜ ή ανάγκη επείγουσας επαναγγείωσης στο αγγείο στόχος. Στην ομάδα της προφόρτισης παρατηρήθηκε μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού στόχου κατά 30% (4,5% έναντι 6,4%  $p=0,03$ ). Το όφελος άρχισε να φαίνεται από τη δεύτερη ημέρα και συνέχισε μέχρι τις 30 ημέρες. Το όφελος διατηρήθηκε και μετά τους 8 μήνες παρακολούθησης υποδηλώνοντας πως η προφόρτιση με κλοπιδογρέλη είχε ευνοϊκή δράση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μεγάλες αιμορραγίες μεταξύ των δύο ομάδων. Πρέπει να αναφερθεί ότι η μελέτη PCI-CURE δεν ήταν αμιγής μελέτη αγγειοπλαστικής και μάλιστα πραγματοποιήθηκε σε μια χρονική περίοδο με περιορισμένη χρήση stent.

Η μελέτη **CREDO** (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη μακροχρόνια δράση της κλοπιδογρέλης και το ρόλο της προφόρτισης με κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε αγγειοπλαστική.<sup>4</sup> Από τους 2.116 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν οι 1.117 (53%) είχαν ασταθή στηθάγχη, οι 290 (14%) πρόσφατο ΕΜ και οι υπόλοιποι σταθερή στηθάγχη. Στη μια ομάδα προηγήθηκε προφόρτιση με 300 mg κλοπιδογρέλης 3-24 ώρες πριν την αγγειοπλαστική και στη συνέχεια 75 mg ημερησίως για 1 χρόνο και στη άλλη placebo. Φυσικά, μετά την αγγειοπλαστική και μέχρι την 28η ημέρα χορηγήθηκε ανοικτά σε όλους τους ασθενείς κλοπιδογρέλη (75 mg/ ημέρα). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo δεν έλαβαν δόση φόρτισης που σήμερα αποτελεί την τρέχουσα πρακτική. Η δόση της ασπιρίνης ήταν 325 mg για τις πρώτες 28 ημέρες και 81-325 mg μέχρι τους 12 μήνες. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, ΕΜ ή επείγουσα επαναγγείωση στην αρτηρία στόχος. Μετά από 4 εβδομάδες στην ομάδα με προφόρτιση κλοπιδογρέλης 6 ώρες τουλάχιστον πριν την αγγειοπλαστική παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 38,6%. Αυτό ισοδυναμεί με μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 3% (από 9,4% σε 5,8%;  $p=0,051$ ). Σε αντίθεση, η προφόρτιση που έγινε ενωρίτερα των 6 ωρών από την παρέμβαση δεν είχε προστατευτικό αποτέλεσμα. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης στην ομάδα της προφόρτισης με κλοπιδογρέλη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 27% των ισχαιμικών επεισοδίων (8,5% έναντι

11,5%,  $p=0,02$ ) αλλά και πάλι παρατηρήθηκε αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (8,8% έναντι 6,7%,  $p=0,07$ ). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις θανατηφόρες ή τις ενδοκράνιες αιμορραγίες.

**ΣΧΟΛΙΟ:** Η μελέτη CURE ήταν η κύρια μελέτη που καθιέρωσε τη φόρτιση με κλοπιδογρέλη και το συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με ΟΣΣ και μάλιστα υπέδειξε την 9μηνη διάρκεια της θεραπείας. Όμως το όφελος ήταν σχετικά μικρό και περιοριζόταν στη μείωση των ΕΜ. Παρότι ήταν μια κατά βάση μελέτη συντηρητικής αντιμετώπισης υπήρξε αύξηση των αιμορραγιών, όχι όμως των εγκεφαλικών. Από την άλλη μεριά η υπομελέτη PCI-CURE ενίσχυσε την πρακτική της προθεραπείας πριν από την αγγειοπλαστική. Επιπλέον, η μελέτη CREDO, αν και συνολικά δεν έδειξε όφελος με την κλοπιδογρέλη, σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική υπέδειξε την προφόρτιση τουλάχιστον 6 ώρες πριν την επέμβαση.

Ο σκοπός της μελέτης **CLARITY** (CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) ήταν να απαντήσει στο ερώτημα αν η προσθήκη κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε θρομβόλυση ωφελεί ή όχι.<sup>5</sup> Έτσι, 3.491 ασθενείς <75 ετών με έναρξη των συμπτωμάτων <12 ώρες, τυχαιοποιήθηκαν σε κλοπιδογρέλη (φόρτιση με 300 mg, και στη συνέχεια 75 mg την ημέρα) ή placebo επιπλέον της αγωγής με ασπιρίνη (150-325 mg την πρώτη ημέρα και 75-162 mg τις υπόλοιπες). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μέχρι τη στεφανιογραφία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία 2-8 ημέρες (μέσος χρόνος 4 ημέρες) μετά την τυχαιοποίηση. Το τελικό καταληκτικό σημείο ήταν διαπίστωση αποφραγμένης αρτηρίας (ροή TIMI 0 ή 1), καρδιαγγειακός θάνατος, ή υποτροπή ΕΜ πριν τη στεφανιογραφία. Μετά από 30 ημέρες παρακολούθησης η συχνότητα του τελικού σημείου ήταν σημαντικά μικρότερη κατά 36% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (21,7% έναντι 15%,  $p<0,001$ ). Το μεγαλύτερο όφελος οφειλόταν στη διατήρηση ανοικτής αρτηρίας και το ΕΜ (4,1% έναντι 5,9%,  $p=0,02$ ) ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο καρδιαγγειακό θάνατο (4,5% έναντι 4,4%). Στις 30 ημέρες, στην ομάδα που χορηγήθηκε ο συνδυασμός παρατηρήθηκε μείωση κατά 26% του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο, ΕΜ ή επείγουσα επαναγγείωση (14,1% έναντι 11,6%,  $p=0,03$ ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες μέχρι το χρόνο της στεφανιογραφίας (1,3% με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης ασπιρίνης έναντι 1,1% με την ασπιρίνη) καθώς και στις 30 ημέρες (1,9% έναντι 1,7%).

Η μελέτη είναι μικρή για εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων αλλά προσφέρει σημαντικές πληρο-

φορίες για το μηχανισμό δράσης της κλοπιδογρέλης. Φαίνεται ότι η κλοπιδογρέλη βελτιώνει την κλινική πορεία με το να διατηρεί την αρτηρία όψιμα ανοιχτή αποτρέποντας την επανέμφραξη παρά διευκολύνοντας την πρόωμη επανααιμάτωση. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, το 6% των ασθενών υπεβλήθη σε CABG, ενώ το 57% σε αγγειοπλαστική (εντός 8 ημερών από την εισαγωγή τους στη μελέτη). Η τελευταία αυτή ομάδα απετέλεσε το υλικό για τη μελέτη **PCI-CLARITY**.<sup>6</sup> Η προφόρτιση με κλοπιδογρέλη μείωσε σημαντικά κατά 46% το καρδιαγγειακό θάνατο, το EM και το AEE (3,6% έναντι 6,2%,  $p=0,08$ ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών (0,5% έναντι 1,1%,  $p=0,21$ ). Καθώς η διενέργεια αγγειοπλαστικής ήταν στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, η μελέτη δεν ήταν τυχαιοποιημένη.

Η μελέτη **COMMIT** (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) πραγματοποιήθηκε στην Κίνα.<sup>7</sup> Τυχαιοποιήθηκαν 45.852 ασθενείς με STEMI εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (μέσος χρόνος 10 ώρες) σε κλοπιδογρέλη (75 mg την ημέρα) ή placebo ως προσθήκη στην ασπιρίνη (162 mg την ημέρα). Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 15 ημέρες. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 30 ημέρες και το τελικό σημείο ήταν η συνολική θνητότητα. Το 26% των ασθενών είχε ηλικία >70 ετών και το 28% ήταν γυναίκες. Στους μισούς ασθενείς χορηγήθηκε θρομβόλυση (κυρίως ουροκινάση) και μόνο το 4% υπεβλήθη σε στεφανιογραφία. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης μείωσε σε σύγκριση με μόνη την ασπιρίνη την ολική θνητότητα κατά 7% (7,5% έναντι 8,1%  $p=0,029$ ) και το σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατος, επανέμφραγμα ή AEE) κατά 9% (από 10,1% σε 9,2%). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (εγκεφαλικές και εξωκρανιακές 0,6% έναντι 0,5%) αλλά υπενθυμίζεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών ήταν <75 ετών.

**ΣΧΟΛΙΟ:** Οι μελέτες CLARITY και COMMIT είναι οι κύριες μελέτες χορήγησης κλοπιδογρέλης σε STEMI σε συνδυασμό με θρομβόλυση, ένα πεδίο στο οποίο δεν έχουν δοκιμασθεί τα νεότερα AA. Στην πρώτη μελέτη όσοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική μετά την οξεία φάση ωφελήθηκαν από την κλοπιδογρέλη χωρίς αύξηση των αιμορραγιών. Η δεύτερη μελέτη ήταν ιδιαίτερα συντηρητική μελέτη που δεν αντανάκλα τη σημερινή πρακτική.

### Προφόρτιση με κλοπιδογρέλη

Ποια πρέπει να είναι η δόση φόρτισης και ποια η

βραχυπρόθεσμη δόση συντήρησης της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική δεν είναι γνωστά.

Οι στόχοι της μελέτης **CURRENT-OASIS 7** (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events- Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions) ήταν δύο.<sup>8</sup> Ο πρώτος ήταν να προσδιορίσει τη βέλτιστη δόση της ασπιρίνης στην οξεία φάση των ΟΣΣ καθώς στην Ευρώπη συνηθίζονται μικρές, ενώ στις ΗΠΑ μεγάλες δόσεις ασπιρίνης. Ο δεύτερος στόχος ήταν να συγκρίνει τη διπλάσια δόση φόρτισης με κλοπιδογρέλη με την κλασική δόση φόρτισης. 25.087 ασθενείς (71% NSTEMI, 29% STEMI) τυχαιοποιήθηκαν σε φόρτιση με 600 mg κλοπιδογρέλης, 150 mg/ημέρα για 7 ημέρες και στη συνέχεια 75 mg/ημέρα ή στην κλασική φόρτιση με 300 mg και στη συνέχεια 75 mg/ημέρα. Συγχρόνως οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μικρές (75-100 mg) ή μεγάλες δόσεις (300-325 mg) ασπιρίνης. Ο προγραμματισμός για όλους τους ασθενείς ήταν η διενέργεια πρώιμης στεφανιογραφίας (<24 ώρες) και στη συνέχεια αγγειοπλαστική (<72 ώρες). Το 99% των ασθενών υπεβλήθη σε στεφανιογραφία και το 70% σε αγγειοπλαστική. Τα καταληκτικά σημεία ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, EM, AEE ή θρόμβωση του stent (δευτερογενής στόχος) στις 30 ημέρες. Στο σκέλος της μελέτης που συγκρίθηκαν οι δόσεις της κλοπιδογρέλης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (4,4% με την κλασική φόρτιση έναντι 4,2% με τη διπλή φόρτιση ( $p=0,3$ )). Οι μείζονες αιμορραγίες σύμφωνα με την κατάταξη CURRENT ήταν 2,0% και 2,5% αντίστοιχα ( $p<0,01$ ).

Η ανάλυση της υποομάδας των 17.232 ασθενών που υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική<sup>9</sup> έδειξε μείωση κατά 25% στο καταληκτικό σημείο (3,9% με τη διπλή φόρτιση έναντι 4,5% με την κλασική,  $p<0,0039$ ). Η μείωση αφορούσε κυρίως τα EM (2,0% έναντι 2,6%). Η θρόμβωση του stent μειώθηκε σημαντικά κατά 32% στην ομάδα της διπλής φόρτισης (1,6% έναντι 2,3%,  $p=0,002$ ) (σίγουρη ή πιθανολογούμενη). Οι μείζονες αιμορραγίες κατά CURRENT ήταν συχνότερες με τη διπλή δόση κλοπιδογρέλης (1,6% έναντι 1,1%,  $p=0,009$ ) αλλά δεν διέφεραν σημαντικά όταν χρησιμοποιηθεί ο ορισμός κατά TIMI (1,0% έναντι 0,7%,  $p=0,074$ ). Δεν υπήρχε ετερογένεια του αποτελέσματος ανάμεσα σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI ούτε μεταξύ των 7647 διαβητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (4,9% έναντι 5,6%).

Οι 7.823 ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αγγειο-

γειοπλαστική δεν ωφελήθηκαν από τη διπλή φόρτιση (αύξηση σχετικού κινδύνου κατά 14%, και είχαν τάση για περισσότερα συμβάματα (4,9 έναντι 4,3%,  $p=0,3$ ). Συμπερασματικά, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της κλασικής και της διπλής φόρτισης στο συνολικό πληθυσμό με τίμημα μόνο περισσότερες μικρές αιμορραγίες.

Πληροφορίες για το ρόλο της φόρτισης με κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική έχουμε από δευτερογενή ανάλυση της μελέτης HORIZON AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction).<sup>10</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η προφόρτιση πριν το καθετηριασμό με 600 mg κλοπιδογρέλης ( $n=2.158$ ) μειώνει σημαντικά τα ισχαιμικά επεισόδια (θάνατο, επανέμφραγμα, θρόμβωση stent) στις 30 ημέρες σε σύγκριση με τη φόρτιση των 300 mg ( $n=1.153$ ). Ο σχεδιασμός της μελέτης HORIZON-AMI ήταν να συγκρίνει τη μιβαλιουρίνη έναντι της ηπαρίνης σε συνδυασμό με GP IIb/IIIa σε ασθενείς με STEMI και αντιμετώπιση με πρωτογενή αγγειοπλαστική (< 12 ώρες, διάμεσος χρόνος 2,1 ώρες). Η επιλογή της δόσης φόρτισης της κλοπιδογρέλης ήταν στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού.

**ΣΧΟΛΙΟ:** Η μελέτη CURRENT-OASIS 7 προκάλεσε αρκετά σχόλια λόγω του αρνητικού συνολικού αποτελέσματος αλλά και της ετερογένειας του αποτελέσματος στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι περισσότεροι αναλυτές συμφωνούν ότι σε συντηρητική αντιμετώπιση ΟΣΣ δεν υπάρχει λόγος αυξημένων δόσεων ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης αλλά σε περίπτωση αγγειοπλαστικής (που όμως πολλές φορές δεν είναι προαποφασισμένη) η υψηλή δόση κλοπιδογρέλης έχει θέση.

### Σύγκριση κλοπιδογρέλης με νεότερα αντιαιμοπεταλιακά

Η μελέτη TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) συνέκρινε την κλοπιδογρέλη με την πρασουγρέλη, μια θειενοπυριδίνη που διαθέτει ισχυρότερη και ταχύτερη ΑΑ δράση.<sup>11</sup> Μελετήθηκαν 13.608 μετρίου και υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΣΣ (74% με NSTEMI και 26% με STEMI) που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (στο 94% των ασθενών τοποθετήθηκε stent) τυχαιοποιήθηκαν σε κλοπιδογρέλη (300 mg φόρτιση και 75 mg/ημέρα) ή σε πρασουγρέλη (60 mg φόρτιση και 10 mg/ημέρα). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 15 μήνες. Η δόση

της ασπιρίνης ήταν 75-162 mg/ημέρα για όλους τους ασθενείς. Το καταληκτικό σημείο ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο ΕΜ και μη θανατηφόρο ΑΕΕ. Στην ομάδα της πρασουγρέλης σημειώθηκαν λιγότερα συμβάματα έναντι της ομάδας της κλοπιδογρέλης (9,9% έναντι 12,1%,  $p=0,001$ .) Το όφελος προήλθε από τη μείωση των ΕΜ. Σημαντική διαφορά σημειώθηκε και στη θρόμβωση ανεξάρτητα από το είδος του stent (2,4% έναντι 1,1%,  $p<0,0001$ ) και στην επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου στόχος. Το όφελος από την πρασουγρέλη αντισταθμίστηκε από τις περισσότερες σοβαρές αιμορραγίες (2,4% έναντι 1,8%,  $p=0,03$ ) καθώς επίσης και τις θανατηφόρες αιμορραγίες (1,4% έναντι 0,9%,  $p=0,01$ ). Το τελευταίο μεταφράζεται ότι για κάθε 1000 ασθενείς που θα παίρνουν πρασουγρέλη αντί για κλοπιδογρέλη θα συμβούν 3 επιπλέον θανατηφόρες αιμορραγίες. Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης η θεραπεία με πρασουγρέλη σε ηλικιωμένους ασθενείς >75 ετών, με σωματικό βάρος < 60 kg ή με ιστορικό ΑΕΕ δεν συνοδεύτηκε από κλινικό όφελος αλλά με μια τάση για μεγαλύτερο αιμορραγικό κίνδυνο. Το 97% των ασθενών με STEMI ( $n=3,534$ ) υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική και σε ποσοστό 92% έλαβαν τουλάχιστον ένα stent.<sup>12</sup> Στην ομάδα της πρασουγρέλης το πρωτογενές καταληκτικό σημείο μειώθηκε κατά 32% στις 30 ημέρες (6,5% έναντι 9,5%,  $p=0,017$ ). Το αποτέλεσμα ήταν σταθερό και στους 15 μήνες (10% έναντι 12%,  $p=0,0221$ ) χωρίς παράλληλη αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών. Στην υποομάδα των 3.146 διαβητικών ασθενών το όφελος με την πρασουγρέλη ήταν στατιστικά σημαντικό (συχνότητα συμβαμάτων 12,2% έναντι 17,2%,  $p<0,001$ ) και χωρίς διαφορά στις αιμορραγίες που δεν σχετιζόνταν με CABG (2,5% έναντι 2,6%  $p=0,81$ ).<sup>13</sup>

**ΣΧΟΛΙΟ:** Η μελέτη TRITON αποτελεί τυπικό παράδειγμα όπου η ισχυρότερη ΑΑ δράση οδηγεί σε αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, και υπέδειξε ορισμένες κατηγορίες ασθενών (αγγειοπλαστική σε ΟΣΣ) που ωφελούνται, αρκεί να έχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Στη μελέτη PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes)<sup>14</sup> η τικαγρελόρη (180 mg φόρτιση, 90 mg δύο φορές την ημέρα στη συνέχεια) συγκρίθηκε με την κλοπιδογρέλη (300-600 mg φόρτιση, 75 mg/ημέρα στη συνέχεια) σε 18.624 ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη ( $n=11.067$ , με πρόθεση συντηρητικής ή επεμβατικής αντιμετώπισης) ή STEMI ( $n=7.544$  με πρόθεση πρωτογενούς αγγειοπλαστικής) εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Το 81,5% των ασθενών υπεβλήθη σε στεφανιο-

ογραφία, το 61% σε αγγειοπλαστική και το 6,8% σε CABG. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του τελικού καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, EM, AEE) κατά 16% στην ομάδα της τικαγρελόρης (9,8% έναντι 11,7%,  $p < 0,0001$ ).

Από τις τρεις συνιστώσες του σύνθετου καταληκτικού σημείου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην εμφάνιση EM (5,8% έναντι 6,9%,  $p = 0,005$ ) και στην καρδιαγγειακή θνητότητα (4,0% έναντι 5,1%,  $p < 0,001$ ). Χωρίς να αποτελεί πρωτογενή στόχο, μειώθηκε και η ολική θνητότητα (4,5% έναντι 5,9%,  $p < 0,01$ ) και η σίγουρη θρόμβωση στο stent μειώθηκε (1,9% έναντι 1,3%,  $p = 0,01$ ).

Η ομάδα της τικαγρελόρης σχετιζόταν με συχνότερη εμφάνιση δύσπνοιας, παροδικής νεφρικής δυσλειτουργίας και βραδυκαρδίας. Στην ομάδα της τικαγρελόρης παρατηρήθηκαν συχνότερα μείζονες αιμορραγίες μη σχετιζόμενες με CABG (4,5% έναντι 3,8%,  $p = 0,43$ ) ενώ οι αιμορραγίες σχετιζόμενες με το CABG ήταν ίδιες (7,4% έναντι 7,9%,  $p = 0,32$ ). Οι θανατηφόρες ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν περισσότερες (11 έναντι 1) με την τικαγρελόρη, αλλά συνολικά οι θανατηφόρες αιμορραγίες ήταν τελικά, αριθμητικά λιγότερες (20 έναντι 23 δηλαδή 0,3% και στις δύο ομάδες). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στους 13.408 (72%) ασθενείς που δηλώθηκαν για επεμβατική στρατηγική.<sup>15</sup> Σύμφωνα με το πρωτόκολλο οι ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε στεφανιογραφία έπρεπε να δηλωθούν έγκαιρα πριν την τυχαιοποίηση.

Τέλος, 4.662 ασθενείς είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη από τους οποίους οι 1.036 ελάμβαναν ινσουλίνη.<sup>16</sup> Υποανάλυση αυτής της προκαθορισμένης ομάδας έδειξε ότι η τικαγρελόρη μείωσε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο κατά 2,1% (από 16,2% στο 14,1%) η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

**ΣΧΟΛΙΟ:** Η μελέτη PLATO έχει την ιδιαιτερότητα της μείωσης της θνητότητας χωρίς αύξηση των αιμορραγιών. Και σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ωφελούνται περισσότερο με τα ισχυρότερα AA από εκείνους που ακολουθούν συντηρητική αντιμετώπιση.

Στις μελέτες CHAMPION PCI<sup>17</sup> και CHAMPION PLATFORM<sup>18</sup> συγκρίθηκε η κλοπιδογρέλη με το cangrelor. Το cangrelor είναι αναστολέας του υποδοχέα P2Y12 που χορηγείται ενδοφλέβια. Ο χρόνος από την είσοδο στη μελέτη CHAMPION PCI (n:8.716) μέχρι την αγγειοπλαστική ήταν 6,3 και για την CHAMPION PLATFORM (n=5.362) 7,9 ώρες. αντίστοιχα. Αντίθετα με τις υποθέσεις των μελετών

το cangrelor δεν είχε σημαντική επίδραση στην επίπτωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Μετα-ανάλυση<sup>19</sup> που συνέκρινε την κλοπιδογρέλη με τα νεότερα AA φάρμακα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική έδειξε ότι τα νεότερα υπερτερούν της κλοπιδογρέλης στους ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και πρέπει να προτιμούνται στα ΟΣΣ στα οποία επιλέγεται πρώιμη επεμβατική στρατηγική.

### Σταθερή καρδιαγγειακή νόσος-Δευτερογενής πρόληψη

Η κλοπιδογρέλη έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς με σταθερή και αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσο (ως αγωγή δευτερογενούς πρόληψης) σε δύο μελέτες. Στη μελέτη CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)<sup>20</sup> συγκρίθηκε η κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα) με την ασπιρίνη (325 mg/ημέρα) σε 19.185 ασθενείς με ιστορικό EM (< 36 ημέρες), AEE (>1 εβδομάδα, <6 μήνες) ή συμπτωματικής περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 62,5 χρόνια, το 72% ήταν άνδρες, το 20% είχαν σακχαρώδη διαβήτη, το 52% υπέρταση, το 41% δυσλιπιδαιμία και το 30% ήταν ενεργείς καπνιστές. Το καταληκτικό σημείο ήταν αγγειακός θάνατος, ισχαιμικό AEE και EM. Μετά μια μέση χρονική περίοδο παρακολούθησης 1,9 ετών (1-3 έτη) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με την ομάδα της ασπιρίνης παρατηρήθηκε μικρή μείωση κατά 8,7% (9,78% έναντι 10,64%,  $p = 0,043$ ) του τελικού καταληκτικού σημείου. Στην υποομάδα με AEE παρατηρήθηκε μη σημαντική μείωση κατά 7,3% του τελικού καταληκτικού σημείου ( $p = 0,26$ ), στην ομάδα με ΠΑΝ σημειώθηκε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 23,8%, ( $p = 0,0028$ ), ενώ στην υποομάδα με EM η ομάδα της κλοπιδογρέλης είχε χειρότερη έκβαση συγκριτικά με την ομάδα της ασπιρίνης (πίνακας 2).

Οι παρενέργειες ήταν ίδιες με εξαίρεση τις αιμορραγίες που ήταν λιγότερες στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (1,99% έναντι 2,66%,  $p = 0,05$ ). Η συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό

**Πίνακας 2.** Ανάλυση υποομάδων της Μελέτης CAPRIE.

Υποομάδες	Ετήσια συχνότητα συμβαμάτων			
	Κλοπιδογρέλη	ασπιρίνη	RR (%)	p
AEE (n=6.431)	7,15	7,71	7,3	0,26
EM (n=11.630)	5,03	4,84	-3,7	0,66
ΠΑΝ (n=6.452)	3,71	4,86	23,8	0,002

ήταν λίγο μικρότερη στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης (0,52% έναντι 0,72%,  $p < 0,05$ ). Το κύριο μήνυμα από τη μελέτη CAPRIE είναι ότι η κλοπιδογρέλη αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις γνωστής καρδιαγγειακής νόσου όπου δεν μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη. Εξάλλου η μεγάλη βάση δεδομένων της CAPRIE έδωσε τη δυνατότητα για αναλύσεις υποομάδων πληθυσμών. Ανάλυση των ασθενών με συμπτωματική ισχαιμική νόσο (ιστορικό AEE ή EM) έδειξε ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν τη μεγαλύτερη συχνότητα συμβαμάτων αλλά συγχρόνως και το μεγαλύτερο όφελος από την κλοπιδογρέλη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 14,9%).<sup>21</sup> Όφελος παρατηρήθηκε στην υποομάδα των 3866 (1134 υπο ινσουλίνη) διαβητικών ασθενών (15,6% έναντι 17,7%,  $p=0,042$ )<sup>22</sup> και στους 1480 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε CABG.<sup>23</sup>

Στη μελέτη CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) συγκρίθηκε η διπλή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι της ασπιρίνης.<sup>24</sup> Οι δόσεις για την ασπιρίνη ήταν 75-162 mg και για την κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα. Από τους 15.603 ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών οι 12.153 είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (και χαρακτηρίστηκαν «συμπτωματικοί» με τα εξής κριτήρια: στεφανιαία νόσος με ιστορικό EM τα προηγούμενα 5 έτη, στηθάγχη με επιβεβαιωμένη πολυαγγειακή νόσο, ιστορικό αγγειοπλαστικής ή CABG, ισχαιμικό AEE παροδικό ή μόνιμο τα προηγούμενα 5 έτη ή ΠΑΝ με διαλείπουσα χωλότητα, ABI <85% ή ιστορικό ακρωτηριασμού ή επαναγγείωσης) και οι 3.284 είχαν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (και χαρακτηρίστηκαν «ασυμπτωματικοί»).

Ο χρόνος (διάμεσος) παρακολούθησης ήταν 28 μήνες (μέγιστος 3 χρόνια). Το πρωτογενές τελικό καταληκτικό σημείο ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, EM ή AEE και το δευτερογενές καταληκτικό σημείο EM, AEE, νέα νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη και επαναγγείωση. Συνολικά στη μελέτη παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 7% στο πρωτογενές (6,8% έναντι 7,3%,  $p=0,22$ ) και κατά 7,7% στο δευτερογενές καταληκτικό σημείο (16,7% έναντι 17,9%,  $p=0,04$ ). Στην ομάδα των «συμπτωματικών» ασθενών παρατηρήθηκε οριακή διαφορά με την κλοπιδογρέλη στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (6,9% έναντι 7,9%, μείωση σχετικού κινδύνου κατά 12%,  $p=0,046$ ).

Στη μελέτη CHARISMA η συχνότητα των μέτρων ή σοβαρών αιμορραγιών ήταν 3,8% και των ενδοκράνιων 0,3%.

Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης CHARISMA οι 9.478 ασθενείς πληρούσαν παρόμοια κριτήρια με αυτά της μελέτης CAPRIE.<sup>25</sup> Οι 3.846 είχαν ιστορικό EM (διάμεσος χρόνος μέχρι την τυχαιοποίηση 23,6 μήνες), οι 3.245 ιστορικό AEE (διάμεσος χρόνος μέχρι την τυχαιοποίηση 3,5 μήνες) και 2.838 συμπτωματική ΠΑΝ (διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση 23,6 μήνες). Οι υπόλοιποι 443 ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα συμβάματα. Η συνολική συχνότητα των συμβαμάτων ήταν 8,8% στην ομάδα της ασπιρίνης και 7,3% στην ομάδα του συνδυασμού (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 17,1%,  $p=0,01$ ). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν παρόμοια στις υποομάδες με EM και AEE αλλά όχι και στην ομάδα των 3096 ασθενών με ΠΑΝ (συχνότητα των συμβαμάτων 7,6% έναντι 8,9%,  $p=0,18$ ). Από τη διπλή ΑΑ αγωγή δεν ωφελήθηκε ούτε η υποομάδα των 6.555 διαβητικών ασθενών. Υπο-ανάλυση των 3.284 ασυμπτωματικών (πρωτογενής πρόληψη) έδειξε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με την ασπιρίνη συνοδεύτηκε από αύξηση των θανάτων κατά 42% (5,4% έναντι 3,8%,  $p=0,04$ ), και των καρδιαγγειακών θανάτων κατά 77% (3,9% έναντι 2,2%,  $p=0,01$ ). Οι αιμορραγικές επιπλοκές επίσης ήταν περισσότερες με αύξηση τόσο των σοβαρών (2% έναντι 1,2%,  $p=0,07$ ) όσο και των ενδιάμεσης βαρύτητας (2,2% έναντι 1,4%,  $p=0,08$ ).

### Αγγειακή εγκεφαλική νόσος

Η ασπιρίνη τόσο στην οξεία όσο και τη χρόνια φάση των AEE θεωρείται η θεραπεία εκλογής αλλά με μικρά οφέλη. Για την κλοπιδογρέλη δεδομένα έχουμε εκτός από ανάλυση υποομάδων των μελετών CAPRIE και CHARISMA και από δύο άλλες μεγάλες κλινικές μελέτες.

Στη μελέτη MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) συγκρίθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης (75 mg) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) έναντι μόνης της κλοπιδογρέλης σε 7.599 ασθενείς.<sup>26</sup> Οι ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 40 ετών (68% με σακχαρώδη διαβήτη) με ιστορικό τους προηγούμενους 3 μήνες παροδικού ή μόνιμου ισχαιμικού επεισοδίου. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 18 μήνες. Ο σύνθετος τελικός στόχος ήταν αγγειακός θάνατος, ισχαιμικό AEE, EM ή νέα νοσηλεία για ισχαιμικό AEE. Ο συνδυασμός δεν μείωσε την υποτροπή αγγειακών συμβαμάτων (15,8% στην ομάδα του συνδυασμού έναντι 16,7% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης ( $p=0,244$ ) αλλά αύξησε τον απόλυτο κίνδυνο των απειλητικών για τη

ζωή αιμορραγιών κατά 2,1% (2,55% έναντι 1,30%,  $p=0.001$ ).

Η σύγκριση του συνδυασμού ασπιρίνης/ διπυριδαμόλης (25/200 mg, 2 φορές την ημέρα) με την κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα) αποτέλεσε το αντικείμενο εξέτασης της μελέτης **PROFESS** (The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes). Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 20.332 σταθεροί ασθενείς άνω των 55 ετών με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ (<90 ημέρες).<sup>27</sup> Το 74% των ασθενών είχε υπέρταση, το 28,3% διαβήτη, το 6,7% ΕΜ και το 24,6% μόνιμο ή παροδικό εγκεφαλικό (πριν το παρόν συμβάν). Μετά από 2 ½ χρόνια παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν η υποτροπή ΑΕΕ (9,0% στην ομάδα του συνδυασμού και 8,8% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης). Η επίπτωση των ισχαιμικών ΑΕΕ ήταν ίδια (7,7% έναντι 7,9%) και στις δύο ομάδες. Στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε αύξηση στις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (1,4% έναντι 1%), μικρή αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες (4,1% έναντι 3,6%) και συχνότερη διακοπή της θεραπείας λόγω κεφαλαλγίας από τη διπυριδαμόλη. Ο συνολικός κίνδυνος για υποτροπή ΑΕΕ ή εμφάνιση μείζονος αιμορραγία ήταν ίδιος και για τις δύο ομάδες (11,7% έναντι 11,4%).

**ΣΧΟΛΙΟ:** Οι δύο αυτές μελέτες για τα ΑΕΕ έδειξαν ότι τα θεραπευτικά σχήματα όπως ο συνδυασμός ασπιρίνης/διπυριδαμόλης ή μόνιμης της κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ως αγωγή δευτερογενούς πρόληψης. Το θέμα του κόστους και της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να θυμόμαστε ότι στην πρόληψη του ΑΕΕ το πιο σημαντικό είναι η ρύθμιση της υπέρτασης.

### Κολπική μαρμαρυγή

Η κλασική θεραπεία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι τα από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά. Λόγω, όμως, των γνωστών περιορισμών (αιμορραγίες, πτωχή συμμόρφωση, απρόβλεπτο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, δύσκολη παρακολούθηση) η χρήση της κλοπιδογρέλης αποτελούσε πάντα ευσεβή πόθο που δεν είχε όμως ελεγχθεί.

Η μελέτη **ACTIVE W** συνέκρινε το συνδυασμό ασπιρίνης (75-100 mg/ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) με τη βαρφαρίνη.<sup>28</sup> Τυχαιοποιήθηκαν 6.706 ασθενείς και μετά από διάμεση παρακολούθηση 1,28 ετών παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της βαρφαρίνης με την προϋπόθεση ότι γινόταν καλή ρύθμι-

ση του χρόνου INR. Η συχνότητα των συμβαμάτων ήταν 3,93% έναντι 5,64%/έτος για τη βαρφαρίνη και τη διπλή ΑΑ αγωγή αντίστοιχα (σχετικός κίνδυνος 39%,  $p=0,0003$ ). Η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών ήταν ίδια και για τις δύο ομάδες (2,2% έναντι 2,4%/έτος).

Η μελέτη **ACTIVE A**<sup>29</sup> περιέλαβε 7.554 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που για κάποιο λόγο δεν μπορούσαν να πάρουν βαρφαρίνη.<sup>29</sup> Έτσι, στη μελέτη όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη 75-100 mg/ημέρα και τυχαιοποιούνται σε κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα ή placebo. Μετά από ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 3,6 ετών, η συχνότητα των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 6,8%/έτος στην ομάδα του συνδυασμού και 7,6%/έτος στην ομάδα της ασπιρίνης (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 11%,  $p=0,014$ ). Η διαφορά δημιουργήθηκε από τη μείωση των ΑΕΕ (2,4%/έτος έναντι 3,3%/έτος,  $p<0,001$ ) ενώ η συχνότητα των ΕΜ ήταν 0,7%/έτος και 0,9%/έτος αντίστοιχα (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 22%,  $p=0,08$ ) αντίστοιχα. Η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού (2,0%/έτος έναντι 1,3%/έτος,  $p<0,001$ ). Η είσοδος στην αγορά νέων αντιπηκτικών φαρμάκων όπως το dabigatran (αναστολέας θρομβίνης), το rivaroxaban και το apixaban (αναστολείς παράγοντα Χα) ίσως αλλάξουν το σημερινό θεραπευτικό τοπίο στην πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής.

### Εξατομικευμένη θεραπεία

Αρκετές μη τυχαιοποιημένες μελέτες με τουλάχιστον 3.000 ασθενείς έχουν δείξει ότι η υπολειπόμενη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (residual platelet reactivity) μετρούμενη με διάφορες δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας τους σχετίζεται με πτωχή έκβαση μετά από αγγειοπλαστική.<sup>30</sup>

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προσαρμοσμένης θεραπείας με υψηλή δόση κλοπιδογρέλης σε άτομα με ανεπαρκή απόκριση στην κλοπιδογρέλη με τις συνήθεις δόσεις αξιολογήθηκε στη μελέτη **GRAVITAS** (Gauging Responsiveness With a Verify Now Assay: Impact on Thrombosis and Safety).<sup>31</sup> Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 5.429 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική και ελέγχθηκαν 12- 24 ώρες μετά την παρέμβαση με τη δοκιμασία λειτουργίας των αιμοπεταλίων Verify Now. Από αυτούς οι 3.215 δεν είχαν υψηλή αντιδραστικότητα (PRU <230). Οι υπόλοιποι 2.214 με υψηλή αντιδραστικότητα τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση με-



γάλης δόσης κλοπιδογρέλης (600 mg και 150 mg/ημέρα για 6 μήνες) ή χορήγηση κλασικής δόσης (75 mg/ημέρα). Μετά από 6 μήνες παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε διαφορά (2,35% έναντι 2,3%) στο τελικό καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο ΕΜ, θρόμβωση στο stent). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στις αιμορραγίες (με κατάταξη κατά GUSTO 12,1% έναντι 10,3%). Το συμπέρασμα της μελέτης GRAVITAS είναι ότι δε συνιστώνται υψηλές δόσεις κλοπιδογρέλης σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων που αναγνωρίζονται με μια μόνο δοκιμασία λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μετά από αγγειοπλαστική.

### Συμπεράσματα

Ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων λόγω αθηροθρόμβωσης παραμένει η ασπιρίνη. Οι ενδείξεις χορήγησης κλοπιδογρέλης σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη φαίνονται στον πίνακα 3. Πολλές ενδείξεις προκύπτουν από ανάλυση των κύριων καταληκτικών στόχων των μεγάλων κλινικών μελετών και ορισμένες από αναλύσεις υποομάδων.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν διπλή ΑΑ αγωγή για τους ασθενείς με ΟΣΣ και ασθενείς που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Τα αδιευκρίνιστα σημεία είναι ποια είναι η δόση φόρτισης και ποιος ο χρόνος έναρξης πριν την αγγειοπλαστική καθώς και η διάρκεια μετά αγγειοπλαστική με εμφύτευση DES.

Απόλυτη ένδειξη για χορήγηση κλοπιδογρέλης ως μονοθεραπεία αποτελεί η περίπτωση αλλεργίας ή δυσανεξίας στην ασπιρίνη.

Η ένδειξη για κλοπιδογρέλη σε άλλες καταστάσεις είναι λιγότερο ισχυρή. Ο συνδυασμός ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης δεν υπερέρχει της ασπιρίνης σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ούτε με διαβήτη, ενώ σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά με παράγοντες κινδύνου ο συνδυασμός είναι μάλλον επιβλαβής.

Στους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική λύση αφού τόσο οι συνδυασμοί ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης/διπυριδαμόλης δεν έδειξαν να υπερτερούν της ασπιρίνης.

Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να έχουν υπόψη ότι οι τρέχουσες θεραπείες πρέπει να βασίζονται σε περισσότερες της μιας τυχαίοποιημένες μελέτες, με προσοχή σε ανάλυση υποομάδων και όχι σε υποθέ-

**Πίνακας 3.** Ενδείξεις Κλοπιδογρέλης.

Μονοθεραπεία	Σε συνδυασμό με ασπιρίνη
– Σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η ασπιρίνη	Αγγειοπλαστική με Stent
– Περιφερική αρτηριακή νόσος με ή χωρίς διαβήτη*	Οξεία στεφανιαία σύνδρομο
– Ιστορικό εγχείρησης CABG*	Κολπική Μαρμαρυγή (αν δεν μπορεί να χορηγηθεί κουμαρινικό αντιπηκτικό)
– Ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό ισχαιμικού καρδιακού ή εγκεφαλικού επεισοδίου στο παρελθόν)*	

\* Οι ενδείξεις έχουν προκύψει από ανάλυση υποπληθυσμών κλινικών μελετών.

σεις, καταγραφές ή μετα-αναλύσεις. Η συνεχιζόμενη εργαστηριακή έρευνα στη γενετική και στον τρόπο ελέγχου της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε συνδυασμό με την κλινική έρευνα σχετικά με την ιδανική διάρκεια χορήγησης των ΑΑ φαρμάκων θα εξασφαλίσουν στοιχεία για την παροχή υψηλής ποιότητας εξατομικευμένης ΑΑ θεραπείας.

### Βιβλιογραφία

- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*. 2000; 102: 624-629.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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. [Errata, *N Engl J Med*. 2001; 345: 1506, 1716.]
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358: 527-533.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2411-2420.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al for CLARITY-TIMI 28 Investigators. Effects 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.
7. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1607-1621.
  8. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 930-942.
  9. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, et al on behalf of the CURRENT OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010; 376: 1233-1243.
  10. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1438-1446.
  11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2007; 357: 2001-2015.
  12. Montalescot G, Wiviott 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.
  13. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the TRITON TIMI 38. *Circulation*. 2008; 118: 1626-1636.
  14. 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.
  15. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al for the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375: 283-293.
  16. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al for the PLATO study group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 3006-3016.
  17. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2318-2329.
  18. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2230-2241.
  19. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 Inhibitors Versus Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1542-1551.
  20. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. *Lancet*. 1996; 348: 1329-1339.
  21. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefits of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004; 35: 528-532.
  22. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*. 2001; 103: 363-368.
  23. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 625-628.
  24. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-1717.
  25. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al for The CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1982-1988.
  26. 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.
  27. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238-1251.
  28. 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.
  29. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2066-2078.
  30. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al and working group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J A Coll Cardiol*. 2010; 56: 919-933.
  31. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305: 1097-1105.