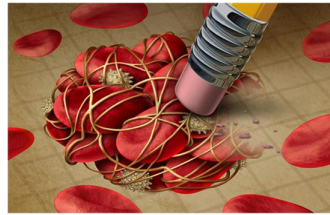




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ
ΑΓΩΓΗ"**

υπό

ΚΑΚΔΕΡΗ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων
2. Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
3. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Diabetes mellitus and antithrombotic treatment

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Γουδέβενο για την καίρια συμβολή του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, όπως επίσης και τον Καθηγητή κ. Ματσάγκα για όλες τις γνώσεις που μας μετέδωσε μέσα από το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία θρομβώσεων. Όπως αποδείχτηκε από την κλινική μελέτη ASCEND η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, και πιο συγκεκριμένα ασπιρίνης, για την πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με πολύ αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αιμορραγική διάθεση. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θα πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες. Στη συνέχεια χορηγείται μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνήθως με ασπιρίνη, αλλά και η κλοπιδογρέλη, όπως αποδείχτηκε από την CAPRIE, αποτελεί μία αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή και μάλιστα θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με συνοδό περιφερική αρτηριακή νόσο. Η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πάνω από 12 μήνες δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ρουτίνα σε στεφανιαίους ασθενείς, όπως αποδείχτηκε από την DAPT. Σε ασθενείς με ΣΔ που εμφανίζουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο μπορεί να διακοπεί η DAPT (ASA και τικαγρελόρη) μετά από ΟΣΣ στους 3 μήνες και να συνεχιστεί μόνο η τικαγρελόρη σύμφωνα με την TWILIGHT ACS, χωρίς να αυξηθούν τα ισχαιμικά επεισόδια. Αντιθέτως, σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ οι οποίοι εμφανίζουν πολύ αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο και ανέχθηκαν την DAPT για 12 μήνες χωρίς επιλοκές, μπορεί να παραταθεί η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή είτε με ASA και χαμηλή δόση τικαγρελόρης (PEGASUS-TIMI 54) είτε με ASA και χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (COMPASS).

Επιπλέον, σε ασθενείς με ΣΔ και ασυμπτωματική ΠΑΝ δεν θα πρέπει να χορηγείται αντιαιμοπεταλική αγωγή όπως αποδείχτηκε από την POPADAD. Αντιθέτως, σε περίπτωση συμπτωμάτων θα πρέπει να χορηγείται κλοπιδογρέλη, η οποία αποδείχτηκε από την CAPRIE ανώτερη της ασπιρίνης, ενώ θα πρέπει να προτιμάται και από την τικαγρελόρη (EUCLID), αλλά και από την DAPT (ASA και κλοπιδογρέλη) σύμφωνα με την CHARISMA. Στις περιπτώσεις βέβαια σακχαρωδιαβητικών με συνύπαρξη σοβαρής περιφερικής αγγειοπάθειας θα πρέπει να χορηγείται ο συνδυασμός ASA με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (COMPASS), όπως και στην περίπτωση επαναγγείωσης (VOYAGER-PAD).

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΣΔ και παροδικό ή ελάχιστον ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες και στη συνέχεια μόνο κλοπιδογρέλη όπως αποδείχτηκε από την CHANCE. Η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να προτιμάται και από τον συνδυασμό

ασπιρίνης - διπυριδαμόλης λόγω της μεγαλύτερης ασφάλειας της (PROFESS), αλλά ο συνδυασμός αυτός αποτελεί μια καλή εναλλακτική αντιθρομβωτική αγωγή για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ. Τέλος, όπως αποδείχτηκε και από την SPS3 θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός DAPT για την θεραπεία συμπτωματικών κενотоπιωδών (lacuna) ΑΕΕ και να προτιμάται η ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔ.

Σε περιπτώσεις ασθενών όμως με ΣΔ και μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ και εμβολών. Στην συγκεκριμένη περίπτωση θα πρέπει να προτιμώνται τα NOAC, και πιο συγκεκριμένα η απιξαμπάνη (ARISTOTLE), η δαμπιγκατράνη (RE-LY), η ριβαροξαμπάνη (ROCKET AF) και η ενδοξαμπάνη (ENGAGE AF-TIMI 48). Τέλος, σύμφωνα με την AVERROES, σε περιπτώσεις ασθενών με κολπική μαρμαρυγή με ή χωρίς ΣΔ που αδυνατούν να λάβουν VKA, η απιξαμπάνη είναι ανώτερη της ασπιρίνης στην πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και ισχαιμικών συμβάντων χωρίς να αυξάνονται οι αιμορραγίες.

Λέξεις- Κλειδιά:

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΘΡΟΜΒΩΣΗ

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή : Μηχανισμοί δημιουργίας θρομβωτικών επιπλοκών.....	7
1.1 Πρωτογενής πρόληψη στον σακχαρώδη διαβήτη.....	8
1.2 Δευτερογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη : Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) και σε χρόνια στεφανιαία νόσο.....	9
1.3 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη και περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ).....	12
1.4 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.....	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

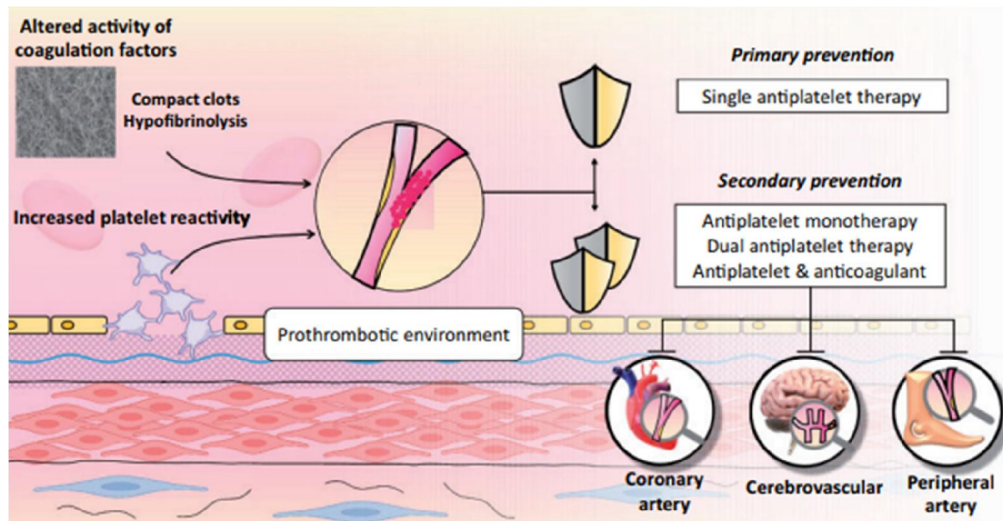
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	14
2.1 Στόχος μελέτης.....	14
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	14
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	15
2.3 Εξαγωγή δεδομένων.....	17
2.4 Ορισμοί	17
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	18
3.1 Επιλογή μελετών	18
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	45
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	53
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	54
Βιβλιογραφία.....	59

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

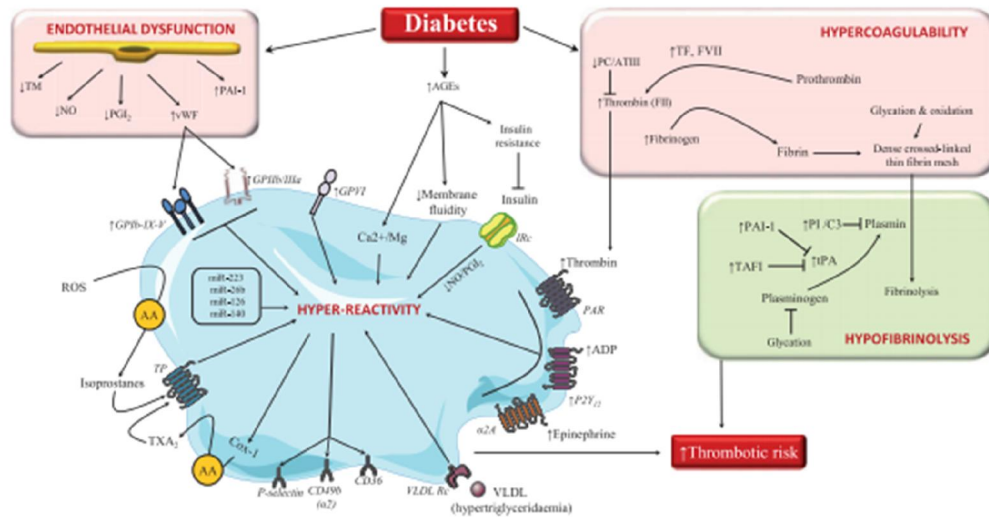
Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου. Οι ασθενείς με ΣΔ που παθαίνουν ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα ενδονοσοκομειακά αλλά και μακροπρόθεσμα σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης του αυξήθηκε ραγδαία τα τελευταία χρόνια και πιο συγκεκριμένα από 108 εκατομμύρια ασθενείς το 1980 σε 422 εκατομμύρια το 2014. Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι ο ΣΔ αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας που μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές.¹



Εικόνα 1 : Η αθηρωμάτωση στον σακχαρώδη διαβήτη¹

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ανεπαρκής έκκριση της αποτελούν τα κυριότερα χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω αυξάνονται σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα η οποία επιδρά άμεσα στην λειτουργία των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με ΣΔ εμφανίζεται αυξημένη η παραγωγή της θρομβοξάνης A₂, μία από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως επίσης υπάρχει αυξημένη προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Όλα αυτά σε συνδυασμό με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και το οξειδωτικό stress έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός έντονου θρομβωτικού περιβάλλοντος, και αυξάνεται η

πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔ.



Εικόνα 2 : Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε συνδυασμό με την υπερπηκτικότητα, το αυξημένο οξειδωτικό stress, την μειωμένη ινωδόλυση, και την αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δημιουργούν ένα έντονο θρομβωτικό περιβάλλον.¹

Ο ΣΔ σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση υπερπηκτικότητας. Η διαδικασία αυτή ευνοείται από την αυξημένη παραγωγή ιστικού παράγοντα, θρομβίνης και ινωδογόνου τα οποία σε συνδυασμό με την μειωμένη παραγωγή της πρωτεΐνης C, και της αντιθρομβίνης III, που αποτελούν φυσικούς αναστάλτες της διαδικασίας της πήξης, συμβάλλουν στον σχηματισμό ινώδους. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα στους ασθενείς με ΣΔ, η οποία χαρακτηρίζεται από την μεγαλύτερη συγκέντρωση των αναστολέων του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), όπως είναι ο αναστολέας -1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAL-1), ο αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (TAF), και από την ενσωμάτωση των αντινωδολυτικών πρωτεϊνών μέσα στον θρόμβο (αναστολέας της πλασμίνης - PI, και συμπλήρωμα 3 - C3) οι οποίες μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ινωδόλυσης.¹

1.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η χορήγηση της ασπιρίνης έχει αδιαμφισβήτητα οφέλη για την δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Παρόλα αυτά, δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της στην πρωτογενή πρόληψή τους. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η χορήγηση της ασπιρίνης (75-100 mg/ ημέρα) για την πρωτογενή πρόληψη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει κατηγορία σύστασης IIb, δηλαδή ίσως να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης της σε αυτούς που έχουν υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου όταν δεν υπάρχουν εμφανείς αντενδείξεις. Αντίθετα, οι σακχαροδιαβητικοί ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο κίνδυνο για

καρδιαγγειακή νόσο έχουν ένδειξη III, δηλαδή δεν προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, προτείνεται η χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε αυτούς που λαμβάνουν ασπιρίνη για την πρόληψη εμφάνισης αιμορραγίας του γαστρεντερικού με ένδειξη IIa, δηλαδή πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης σε αυτούς τους ασθενείς.²

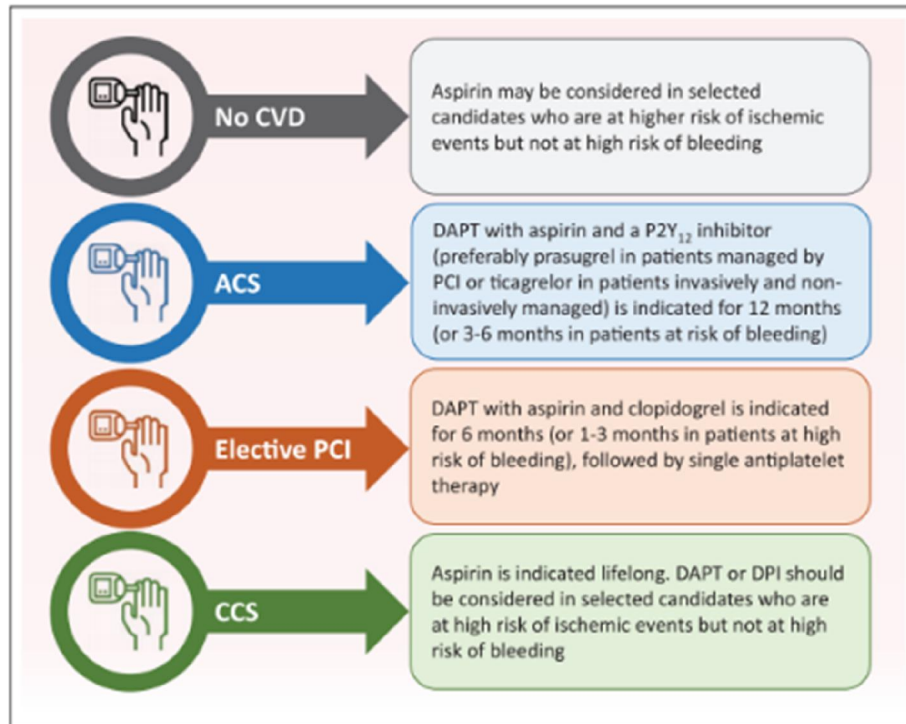
Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with DM at high/very high risk, ^c aspirin (75 - 100 mg/day) may be considered in primary prevention in the absence of clear contraindications. ^{d 231}	IIb	A
In patients with DM at moderate CV risk, ^c aspirin for primary prevention is not recommended.	III	B
Gastric protection		
When low-dose aspirin is used, proton pump inhibitors should be considered to prevent gastrointestinal bleeding. ^{232,235}	IIa	A

Εικόνα 3 : Συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.²

1.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ : ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΟΣΣ) ΚΑΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η ασπιρίνη αρχικά σε δοσολογία 150-300 mg μασώμενη από το στόμα ή 75-250 mg iv, και στην συνέχεια σε δοσολογία 80-100 mg/ ημέρα, προσφέρει μετά από ΟΣΣ τα ίδια οφέλη σε στεφανιαίους ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Μαζί με την ασπιρίνη χρησιμοποιείται ένας αναστολέας των P2Y12 υποδοχέων των αιμοπεταλίων για 12 μήνες, εκτός εάν υπάρχει κάποια αντένδειξη, όπως είναι η αιμορραγία. Η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη έχουν αποδειχτεί ανώτερες από την κλοπιδογρέλη και θα πρέπει να δίνονται σε συνδυασμό με την ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔ και ΟΣΣ για 1 χρόνο, είτε υποβάλλονται σε PCI είτε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη εφόσον δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη στη χορήγηση τους. Η πρασουγρέλη χρησιμοποιείται σε δοσολογία 60 mg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 10 mg την ημέρα, ενώ η τικαγρελόρη σε δόση φόρτισης 180 mg και στη συνέχεια 90 mg ανά 12ωρο. Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη. Επιπλέον, η πρασουγρέλη θα πρέπει να

χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις που είναι γνωστή η ανατομία των στεφανιαίων και πρόκειται να υποβληθούν οι ασθενείς σε PCI. Η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από ΟΣΣ μπορεί να δοθεί μόνο για 3 μήνες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με αναστολέα των P2Y₁₂ υποδοχέων σε περιπτώσεις που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι πολύ αυξημένος. Επιπρόσθετα, οι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa (τιροφιμπάνη, επτιφιμαπατίδη, αμπσιξιμάμπη) χρησιμοποιούνται μόνο στο αιμοδυναμικό εργαστήριο στις περιπτώσεις που υπάρχουν θρομβωτικές επιπλοκές κατά την διάρκεια της PCI. Η χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή για την πρόληψη της συνοψίζεται στην παρακάτω εικόνα.

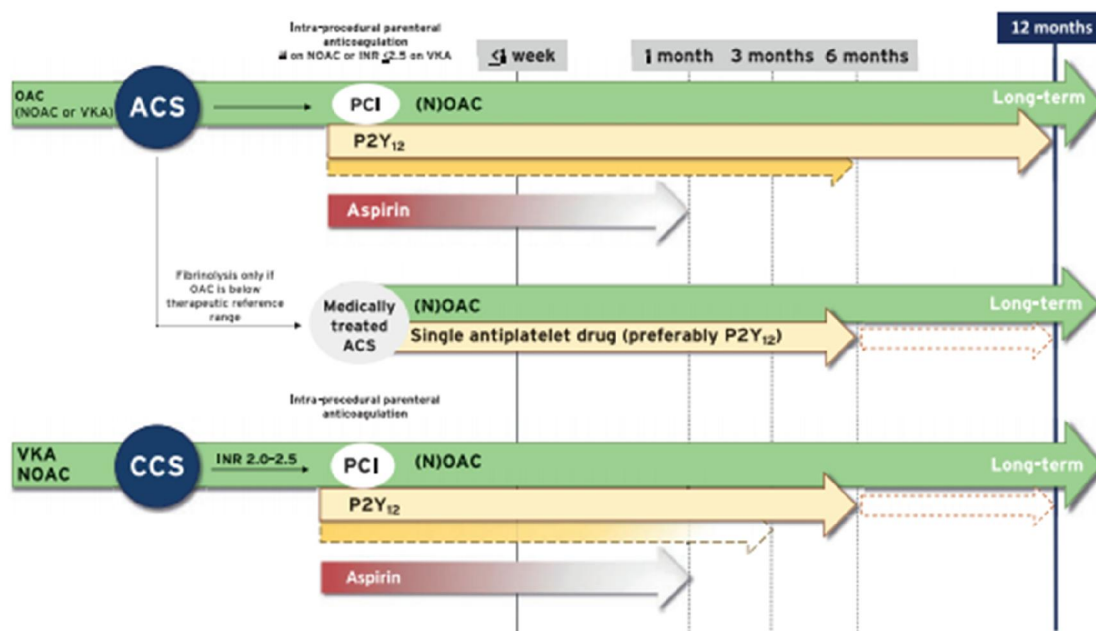


Εικόνα 4 : Συστάσεις για την χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ίσως πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε αυτούς που έχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο και χαμηλή πιθανότητα για εμφάνιση κάποιας αιμορραγίας. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΟΣΣ η διάρκεια χορήγησης της DAPT (ασπιρίνη και πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) θα πρέπει να είναι 12 μήνες και σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο 3-6 μήνες. Αντίθετα, σε αυτούς που υποβάλλονται σε PCI χωρίς να έχουν υποστεί ένα ΟΣΣ η διάρκεια χορήγησης της DAPT είναι 6 μήνες, και από 1 έως 3 σε αυτούς που έχουν πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Στη συνέχεια θα λάβουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Τέλος, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη η ασπιρίνη θα πρέπει να χορηγείται εφόρου ζωής και σε ορισμένους ασθενείς με πολύ υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο και χαμηλό αιμορραγικό μπορεί να συνεχίζεται η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή πέρα του έτους.³

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υπέστησαν ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θα πρέπει να δίδεται για 12

μήνες, και στην συνέχεια ακολουθεί μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Παρόλα αυτά, μπορεί να παραταθεί η διάρκεια χορήγησης της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ορισμένους ασθενείς πέρα του έτους. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που παρουσιάζουν χαμηλό αιμορραγικό και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και δεν υπήρξε κάποια επιπλοκή κατά την διάρκεια χορήγησης της διπλής αντ αιμοπεταλιακής αγωγής τους 12 μήνες, μπορεί να δοθεί η DAPT (ασπιρίνη και χαμηλή δόση τικαγρελόρης) για 3 χρόνια, όπως επίσης και ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης. 2,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν 40 % μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν. Η αντιπηκτική αγωγή με NOAC αποτελεί την αντιθρομβωτική θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις ασθενών με CHA2DS2-VAS ≥ 2 για άνδρες και ≥ 3 για τις γυναίκες όταν δεν υπάρχει βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή (μηχανική βαλβίδα ή μέτρια/σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας). Σε βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να δίδονται αναστολείς της βιταμίνης K (VKA). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή που εμφανίζουν ΟΣΣ και/ή υποβάλλονται σε PCI, θα πρέπει να λάβουν εκτός της αντιπηκτικής και αντ αιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ θα πρέπει να προτιμώνται τα NOAC από τα VKA. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να δίδεται ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για μία εβδομάδα έως ένα μήνα μαζί με την αντιπηκτική αγωγή (NOAC) και στη συνέχεια κλοπιδογρέλη και NOAC για 1 χρόνο. Μετά τους 12 μήνες μπορεί να συνεχιστεί μόνο η αντιπηκτική αγωγή με NOAC. Αντίθετα, σε περιπτώσεις που διενεργείται PCI χωρίς να έχει προηγηθεί ΟΣΣ η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή πάλι δίδεται από 1 εβδομάδα με 1 μήνα και η διπλή (κλοπιδογρέλη και NOAC) για 6 μήνες. Έπειτα χορηγείται μόνο NOAC. Όλα αυτά ισχύουν για τους ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Συνοπτικά η αντιθρομβωτική αγωγή παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα.⁴



Εικόνα 5 : Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό NOAC που παθαίνουν ένα ΟΣΣ. Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ασπιρίνη

κλοπιδογρέλη και NOAC διαρκεί από 1 εβδομάδα μέχρι 1 μήνα, στη συνέχεια δίδεται κλοπιδογρέλη και NOAC για 12 μήνες (ή 6 σε περίπτωση αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου) και μετά το έτος συνεχίζεται μόνο το NOAC. Σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε PCI θα χορηγηθεί πάλι NOAC με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 1 εβδομάδα έως 1 μήνα και η διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη με NOAC για 6 μήνες (σε περίπτωση αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να δοθεί για 3 μήνες, ενώ σε περίπτωση αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου μέχρι 1 έτος). Μετά τους 6 μήνες συνεχίζεται μόνο η αγωγή με NOAC. Όλα τα παραπάνω ισχύουν για ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.⁴

1.3 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ (ΠΑΝ)

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ και περιφερική αρτηριακή νόσο δεν χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή. Αντίθετα, γίνεται προσπάθεια καλύτερου ελέγχου των παραγόντων κινδύνου όπως είναι η διακοπή του καπνίσματος, καλύτερος έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη, της υπέρτασης, και της χοληστερόλης. Σε συμπτωατική όμως περιφερική αρτηριακή νόσο χορηγείται μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει τον καλύτερο συνδυασμό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, ο συνδυασμός της ασπιρίνης με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2,5 mg δύο φορές την ημέρα) χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προχωρημένη περιφερική αρτηριακή νόσο ή/και σε πολυαγγειακή νόσο, μειώνοντας περαιτέρω τους καρδιαγγειακούς θανάτους, τα εμφράγματα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια τόσο σε ασθενείς με ΣΔ όσο και χωρίς. Τέλος, σε ασθενείς που διενεργείται επαναγγείωση στα κάτω άκρα χρησιμοποιείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT). Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ και περιφερική αρτηριακή νόσο συνοψίζεται παρακάτω.¹

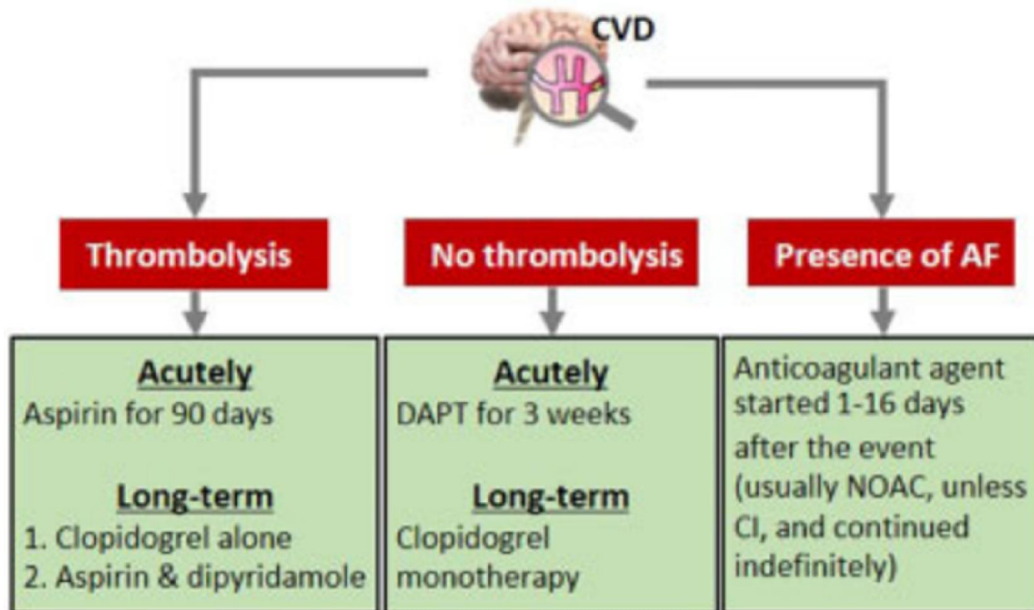


Εικόνα 6 : Σε ασθενείς με ΣΔ και ΠΑΝ χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή μόνο όταν παρουσιάζουν συμπτώματα. Η κλοπιδογρέλη είναι ανώτερη από τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά, ενώ ο συνδυασμός ασπιρίνης με ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο ή προχωρημένη περιφερική αρτηριακή νόσο. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με επαναγγείωση θα πρέπει να χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT).¹

Asymptomatic: manage as for primary prevention
Symptomatic: 1. Clopidogrel alone 2. Aspirin & rivaroxaban (advanced PAD and/or multiple vascular beds) ^d
Revascularisation: DAPT

1.4 Η ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μία από τις συχνότερες επιπλοκές σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε περιπτώσεις ισχαιμικού ΑΕΕ η επαναγγείωση με θρομβόλυση ή με ενδαγγειακή θρομβεκτομή ακολουθούμενη από μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 24 ώρες μετά αποτελούν την θεραπεία εκλογής. Μετά τις 90 ημέρες χρησιμοποιείται αντί της ασπιρίνης η κλοπιδογρέλη ή ο συνδυασμός ασπιρίνης με διπυριδαμόλη. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ελάσσον ΑΕΕ (NIHSS ≤ 3) και σε αυτούς με παροδικό ΑΕΕ που δεν έχουν ένδειξη για χορήγηση θρομβόλυσης χορηγείται DAPT για 21 ημέρες και στην συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ και κοιλιακή μαρμαρυγή, τα NOAC προτιμώνται από τα VKA. Ο χρόνος της έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔ που υπέστησαν ένα ισχαιμικό ΑΕΕ και έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί ένα μείζον θέμα. Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να ξεκινά σύμφωνα με τον κανόνα των '1-3-6-12 ημερών'. Πιο συγκεκριμένα, η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να ξεκινά 1 μέρα μετά το παροδικό ΑΕΕ, 3 μέρες μετά το ελάσσον ΑΕΕ (NIHSS < 8), 6 ημέρες μετά από μετρίου βαθμού ΑΕΕ (NIHSS 8-15), και 12 μέρες μετά από σοβαρό ΑΕΕ (NIHSS ≥ 16). Η χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής με ασθενείς με ΣΔ για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ συνοψίζεται στην παρακάτω εικόνα.¹



Εικόνα 7 : Σε ασθενείς με ΣΔ και ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε θρομβόλυση ή ενδαγγειακή θρομβεκτομή θα πρέπει να χορηγείται ασπιρίνη για 3 μήνες ακολουθούμενη από κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη και διπυριδαμόλη. Σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ και παροδικό ΑΕΕ ή ελάσσον που δεν έχει ένδειξη για θρομβόλυση χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) για 21 ημέρες ακολουθούμενη από την χορήγηση κλοπιδογρέλης. Τέλος, σε ασθενείς με

ΣΔ και κολπική μαρμαρυγή που παθαίνουν ένα ισχαιμικό ΑΕΕ για την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής χρησιμοποιείται ο κανόνας των ‘1-3-6-12 ημερών’ μετά το συμβάν.¹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι η διερεύνηση και καταγραφή της σύγχρονης αντιθρομβωτικής αγωγής που χρειάζονται οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με ή χωρίς καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ο σακχαρώδης διαβήτης δημιουργεί ένα έντονο θρομβωτικό περιβάλλον με αποτέλεσμα η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου να είναι ιδιαίτερα συχνή σε αυτούς τους ασθενείς. Με την ανασκόπηση αυτή καταγράφηκαν όλες οι σύγχρονες αντιθρομβωτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε κάθε μία από τις ανωτέρω επιπλοκές.

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Η ανασκόπηση αυτή έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια PICO. Όλες οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν έπρεπε να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης αλλιώς αποκλείονταν. Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής :

- 1.) Οι μελέτες έπρεπε να είναι RCTs (randomized control trials – τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές).
- 2.) Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες ή υποσύνολο αυτών θα έπρεπε να έχουν σακχαρώδη διαβήτη.
- 3.) Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν μόνο μελέτες που βρέθηκε το πλήρες κείμενο τους για την ορθότερη αξιολόγηση του περιεχομένου τους.
- 4.) Οι κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν γραμμένες όλες στα Αγγλικά.
- 5.) Σε όλες τις μελέτες το βασικό κριτήριο ένταξης ήταν η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔ και η καταγραφή των αποτελεσμάτων τους.
- 6.) Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν ως στόχο να καλύψουν όλο το φάσμα των θρομβωτικών επιπλοκών που εμφανίζουν ασθενείς με ΣΔ. Έτσι στην ανασκόπηση αυτή εντάχθηκαν μελέτες που αναφέρονταν σε ασθενείς με ΣΔ και στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο.
- 7.) Σε όλες τις κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε αντιθρομβωτική αγωγή. Σε ορισμένες από αυτές συγκρίθηκαν μεταξύ τους αντιθρομβωτικά φάρμακα ενώ

σε άλλες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα ενός αντιθρομβωτικού σε σχέση με placebo.

Αντίθετα, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

- 1.) Μελέτες που δεν ήταν γραμμένες στα Αγγλικά.
- 2.) Δεν χρησιμοποιήθηκαν case reports, μελέτες ασθενών – μαρτύρων, μελέτες κοόρτης και μεταanalύσεις.
- 3.) Δεν χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που δεν είχαν ασθενείς με ΣΔ.
- 4.) Αποκλείστηκαν όλες οι μελέτες που αναφέρονταν σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών.

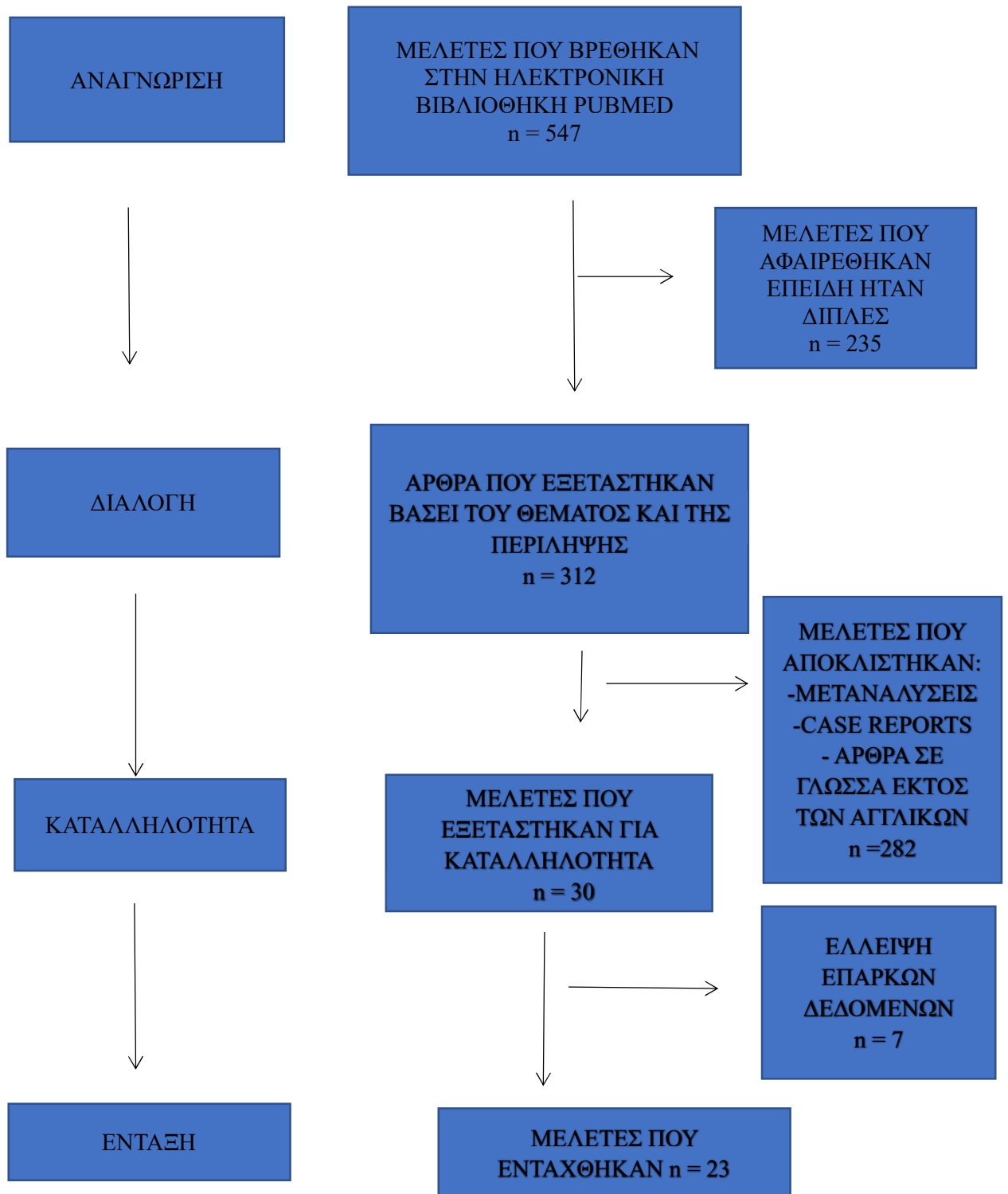
Συγκεντρωτικά, παρατίθεται παρακάτω ο πίνακας PICO.

P	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
I	ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ
C	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΧΩΡΙΣ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
O	ΜΕΙΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ (ΟΕΜ, ΑΕΕ, ΘΑΝΑΤΟΥ)

2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Η αναζήτηση των μελετών έγινε από την ηλεκτρονική βιβλιοθήκη pubmed, και αναζητήθηκαν κλινικές μελέτες γραμμένες στην Αγγλικά. Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στην τεχνική PRISMA. Από τις συνολικά 547 κλινικές μελέτες που βρέθηκαν, αποκλείστηκαν οι 235 επειδή ήταν διπλές. Οι 312 που απέμειναν εξετάστηκαν βάσει του τίτλου τους και της περίληψης. Από αυτές αποκλείστηκαν οι 282 επειδή ήταν μεταanalύσεις, case reports, και άρθρα γραμμένα σε γλώσσα εκτός των αγγλικών, και παρέμειναν 30 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας. Από αυτές, οι 23 μελέτες εντάχθηκαν τελικά επειδή μόνο αυτές είχαν επαρκή δεδομένα. Όλα αυτά αποτυπώνονται στο παρακάτω σχεδιάγραμμα.

ΕΙΚΟΝΑ 8 : ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ PRISMA



2.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Όλα τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών εντάχθηκαν στην συγκεκριμένη ανασκόπηση. Σε κάθε μία από αυτές καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός των ασθενών και αυτών με σακχαρώδη διαβήτη, το πρωτογενές και δευτερογενή τελικά σημεία της κάθε μελέτης, η αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε σε κάθε ομάδα ασθενών, και τα κύρια αποτελέσματα, ειδικά αυτά που ήταν στατιστικά σημαντικά. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν τα κυριότερα δεδομένα σε συγκεντρωτικό πίνακα αποτελεσμάτων.

2.5 ΟΡΙΣΜΟΙ

Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ): Πρόκειται για νόσο που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, και από την μειωμένη έκκριση, ή μειονεκτική δράση της ινσουλίνης, ή συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη της. Υπάρχουν 4 τύποι ΣΔ: Ο ΣΔ τύπου 1 που χαρακτηρίζεται από την απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος, ο ΣΔ τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό διαταραχής έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης, ο σακχαρώδης διαβήτης της κήσης, και άλλες μορφές που χαρακτηρίζονται από γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ): Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται ως η βλάβη του εγκεφαλικού ιστού αγγειακής αιτιολογίας που προήλθε είτε από την διακοπή της παροχής του αίματος στην πάσχουσα περιοχή (ισχαιμικό ΑΕΕ), είτε από αιμορραγία ως επακόλουθο της ρήξης ενός αγγείου (αιμορραγικό ΑΕΕ).

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ): Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί νέκρωση τμήματος του μυοκαρδίου λόγω απόφραξης επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο που δημιουργήθηκε από την ρήξη ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο διακρίνεται σε STEMI, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, NSTEMI δηλαδή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, και στην ασταθή στηθάγχη. Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST έχουμε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ολική απόφραξη επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο που δημιουργήθηκε από ρήξη ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Αντίθετα, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST ο θρόμβος που δημιουργείται δεν προκαλεί ολική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών.

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ): Η περιφερική αρτηριακή νόσος χαρακτηρίζεται από διαταραχή της κυκλοφορίας των άκρων λόγω στένωσης ή απόφραξης των μεγάλου ή μέσου μεγέθους αρτηριών τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

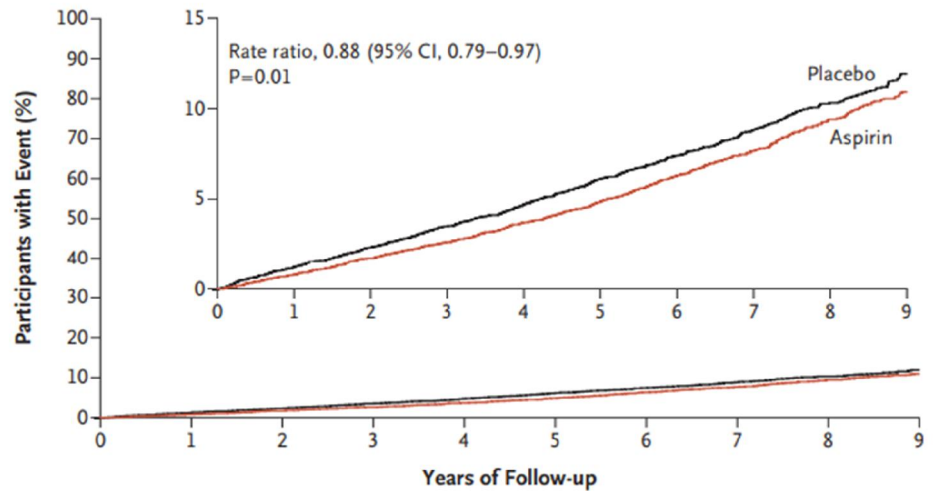
Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η χορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα αντιαιμοπεταλιακών ως πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας πολλών μελετών μέχρι τώρα. Στόχος της αντιθρομβωτικής θεραπείας ως πρωτογενή πρόληψη στον ΣΔ είναι η προσπάθεια μείωσης της εμφάνισης των καρδιαγγειακών επιπλοκών χωρίς παράλληλα να υπάρξει σημαντική άνοδος των αιμορραγιών σε ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό ισχαιμικών αγγειακών συμβάντων.

Στη κλινική μελέτη ASCEND τυχαιοποιήθηκαν 15480 ασθενείς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη σε ασπιρίνη 100 mg την ημέρα και σε placebo. Όλοι οι ασθενείς δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η εμφάνιση σοβαρών αγγειακών συμβάντων (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό και θάνατος από οποιαδήποτε αγγειακή επιπλοκή εκτός από εγκεφαλική αιμορραγία). Αντίθετα, το πρωτογενές σημείο ασφάλειας της μελέτης ήταν η εμφάνιση της πρώτης μείζονος αιμορραγίας (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγία στο μάτι απειλητική για την όραση, αιμορραγία του γαστρεντερικού, ή άλλη σημαντική αιμορραγία). Δευτερογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση καρκίνου του γαστρεντερικού στις 2 ομάδες ασθενών.⁵

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 7,4 έτη και υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών ανάμεσα στις 2 ομάδες. Πιο συγκεκριμένα στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ που έλαβαν ασπιρίνη εμφανίστηκαν οι ανωτέρω αγγειακές επιπλοκές σε λιγότερους ασθενείς, (658, 8,5 %),

έναντι της ομάδας που έλαβε placebo (743 ασθενείς, 9,6 % , $p = 0.01$).⁵

First Serious Vascular Event



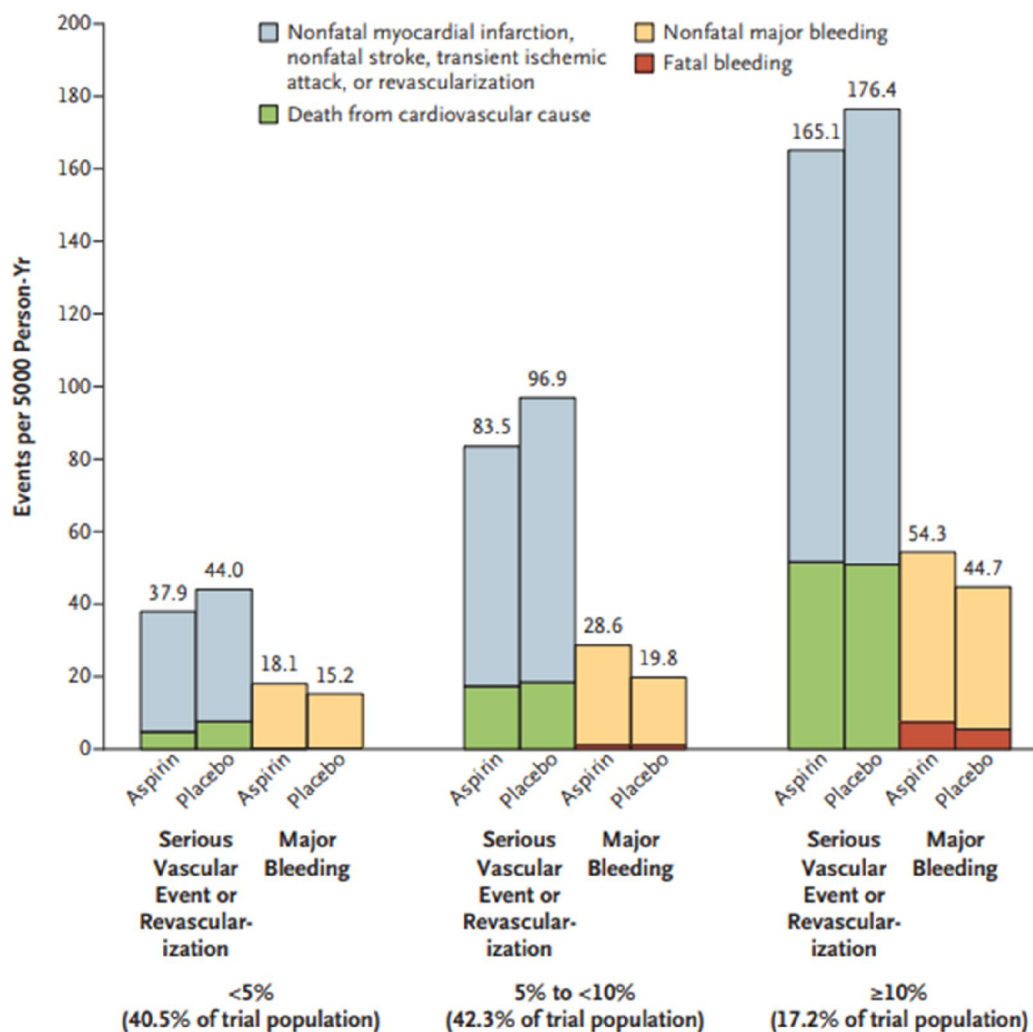
No. at Risk

Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirin	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428
Cumulative benefit per 1000 participants in aspirin group		4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7

Εικόνα 8 : Στη κλινική μελέτη ASCEND οι ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν ως πρωτογενή πρόληψη ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία εμφάνισαν στατιστικά λιγότερες αγγειακές επιπλοκές (OEM, ΑΕΕ, καρδιαγγειακό θάνατο) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν placebo ($p = 0.01$).⁵

Παρόλα αυτά, στην ομάδα της ασπιρίνης εμφανίστηκαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (314 ασθενείς, 4,1 %) σε σχέση με την ομάδα του placebo (245, 3.2 %) με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.003$), με τις περισσότερες από αυτές να είναι αιμορραγίες του γαστρεντερικού και ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Επιπλέον, δεν υπήρξε διαφορά στις 2 ομάδες στην εμφάνιση καρκίνου του

γαστρεντερικού σωλήνα, ή στην εμφάνιση οποιουδήποτε καρκίνου.



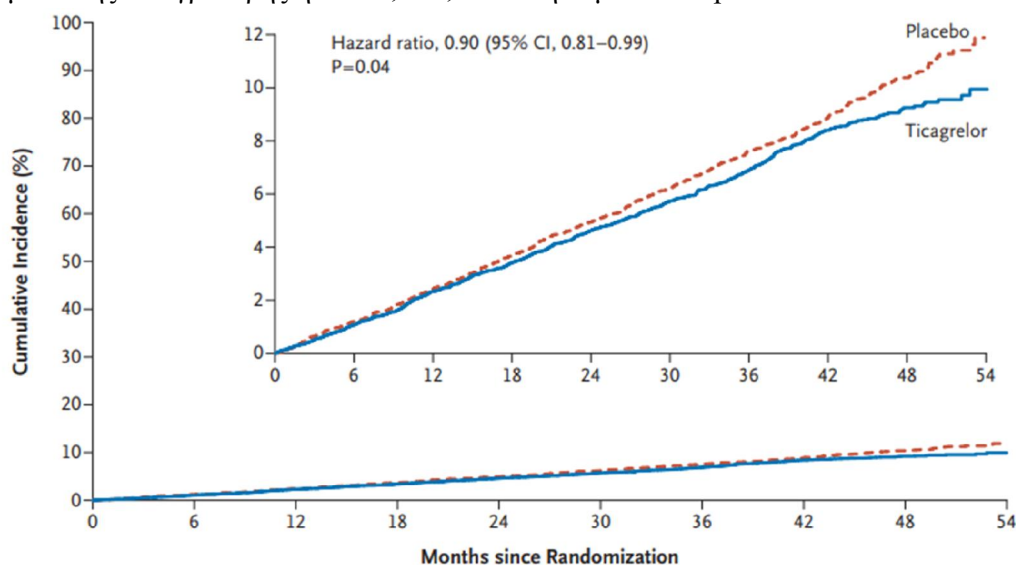
Εικόνα 9 : Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την χορήγηση ασπιρίνης ως πρωτογενή πρόληψη σε σχέση με την χορήγηση placebo σε ασθενείς με ΣΔ της μελέτης ASCEND. Οι ασθενείς διαχωρίζονται ως προς τον 5ετή κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού αγγειακού επεισοδίου (< 5% χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου, 5-10 % ως μετρίου κινδύνου και ≥ 10 % ως αυξημένου κινδύνου). Οι ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν λιγότερες αγγειακές επιπλοκές αλλά πολύ περισσότερες αιμορραγίες. Τα οφέλη της μείωσης των ισχαιμικών επεισοδίων αντισταθμίζονται από την εμφάνιση περισσότερων αιμορραγιών.⁵

Στη μελέτη ASCEND ο λόγος NNT/NNH (number needed to treat / number needed to harm) ήταν 0,8 που σημαίνει ότι υπερτερεί η χορήγηση της ασπιρίνης.

Εκτός από την ASCEND, η μελέτη THEMIS αξιολόγησε την χορήγηση τικαγρελόρης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πιο συγκεκριμένα, όλοι οι ανωτέρω ασθενείς λάμβαναν ασπιρίνη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τικαγρελόρη είτε placebo. Από την μελέτη εξαιρούνταν όσοι ασθενείς είχαν ήδη υποστεί OEM ή ΑΕΕ. Το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης

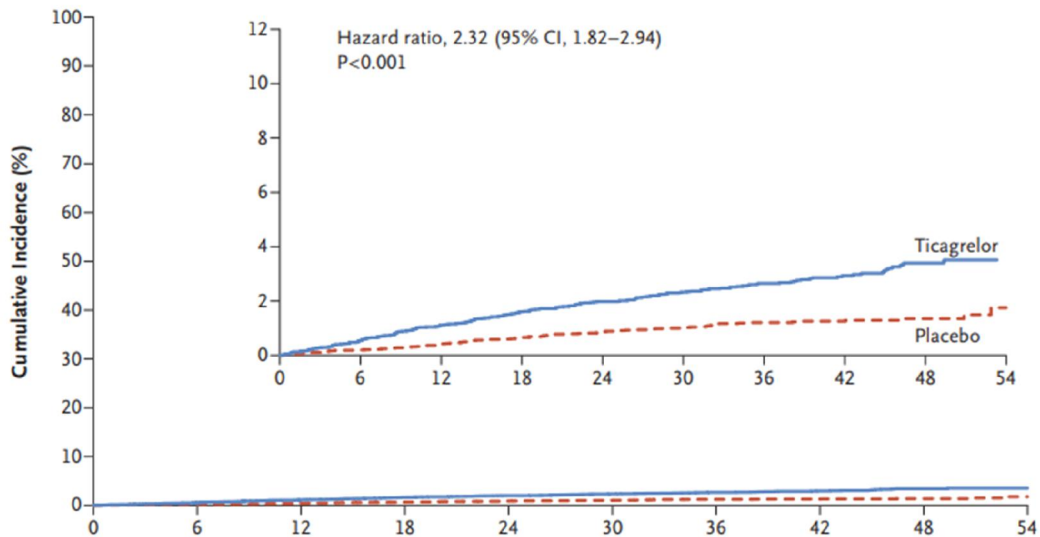
καρδιαγγειακού θανάτου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αντίθετα, το πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας της μελέτης ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας σύμφωνα με κριτήρια TIMI.

Στη THEMIS συμμετείχαν συνολικά 19220 ασθενείς με ΣΔ και ο μέσος όρος παρακολούθησης ήταν 39,9 μήνες. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν μικρότερη στην ομάδα της τικαγρελώρας σε σχέση με την ομάδα του placebo (7,7 % έναντι 8,5 %, $p = 0.04$), αλλά η επίπτωση των μείζονων αιμορραγιών κατά TIMI ήταν μεγαλύτερη (2,2 % έναντι 1 %, $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, η εμφάνιση ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα της τικαγρελώρας με στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα του placebo (0.7 % έναντι 0,5 % , $p = 0.005$). Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε διαφορά στις 2 ομάδες στην επίπτωση των θανατηφόρων αιμορραγιών (0,2 % έναντι 0,1 % , $p = 0.11$), όπως επίσης και στην επίπτωση του σύνθετου σημείου μη αναστρέψιμης βλάβης (OEM, θάνατος, ΑΕΕ, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή θανατηφόρα αιμορραγία) όπου στην ομάδα της τικαγρελώρας ήταν 10,1 %, ενώ στην ομάδα του placebo 10.8 %.⁶



Εικόνα 10 : Το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης THEMIS δηλαδή το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, και ΑΕΕ εμφανίστηκε σε στατιστικά μικρότερο ποσοστό στην ομάδα της

τικαγρελόρης σε σχέση με την ομάδα του placebo.⁶



Εικόνα 11 : Στη μελέτη THEMIS, παρόλο που στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ που έλαβαν τικαγρελόρη και ασπιρίνη εμφανίστηκαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σχέση με την ομάδα που έλαβε ασπιρίνη και placebo, υπήρξαν στην πρώτη στατιστικά περισσότερες αιμορραγίες σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TIMI.⁶

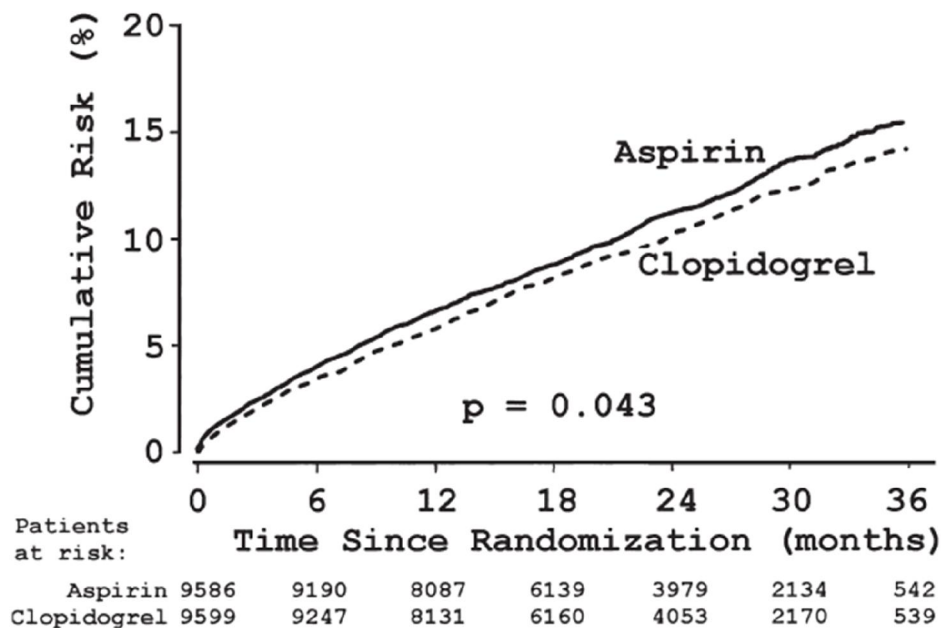
Συμπερασματικά, στη μελέτη THEMIS η ομάδα των ασθενών με ΣΔ που έλαβαν τον συνδυασμό ασπιρίνης με τικαγρελόρη εμφάνισαν μια μικρή μείωση των αγγειακών συμβάντων σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης με placebo (7.7 % έναντι 8,5 % αντίστοιχα, $p = 0.04$). Η χορήγηση της διπλής όμως αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των μείζονων TIMI αιμορραγιών κατά 2,3 φορές και των ενδοκράνιων αιμορραγιών κατά 1,7 φορές. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα ο λόγος NNT/NNH να είναι 1,48 και να μην υποστηρίζεται ο συνδυασμός ασπιρίνης με τικαγρελόρη ως θεραπεία ρουτίνας σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 1 χρόνο και στη συνέχεια μονής, συνήθως με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις, εφόρου ζωής μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την θεραπεία εκλογής στους στεφανιαίους ασθενείς. Παρόλα αυτά, λόγω του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, αλλά και την πιθανότητα παράτασης χορήγησης διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής πέρα του έτους.

Αρχικά, στη κλινική μελέτη CAPRIE συγκρίθηκε η χορήγηση κλοπιδογρέλης 75 mg έναντι της ασπιρίνης 325 mg για την δευτερογενή πρόληψη στους στεφανιαίους ασθενείς. Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 19185 άτομα που έλαβαν είτε κλοπιδογρέλη, είτε ασπιρίνη στις ανωτέρω δοσολογίες. Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, OEM ή ΑΕΕ στις 2 ομάδες ασθενών, και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν από 1 έως 3 χρόνια. Στη CAPRIE λοιπόν βρέθηκε μία μείωση της εμφάνισης του πρωτογενούς τελικού σημείου στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης (5,32% έναντι 5,83%

αντίστοιχα) η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.043$). Η μεγάλη αυτή διαφορά οφείλονταν κυρίως στα πολύ λιγότερα συμβάντα περιφερικής αρτηριακής νόσου στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Επιπρόσθετα, οι αιμορραγίες του γαστρεντερικού ήταν επίσης λιγότερες (1,99 % των ασθενών) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη (2,66 %, $p < 0.002$).

Στη μελέτη συμμετείχαν 3866 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (20 % του συνόλου των ασθενών) και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια (εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου με την κλοπιδογρέλη 15,6 %, έναντι 17,7 % με την ασπιρίνη, $p = 0.042$). Στους ασθενείς με ΣΔ δεν εμφανίστηκε διαφορά στις 2 ομάδες ως προς τις αιμορραγίες.⁷



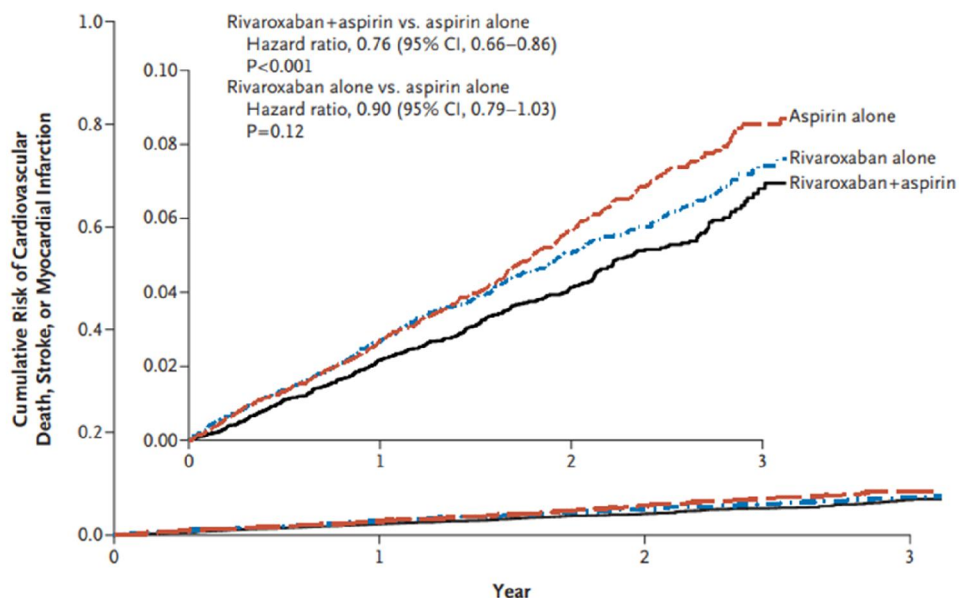
Εικόνα 12 : Στη μελέτη CAPRIE το συσσωρευτικό τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, και ΑΕΕ ήταν μικρότερο στην ομάδα της κλοπιδογρέλης σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης ($p = 0.043$).⁷

Η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέρα των 12 μηνών μετά από επιτυχημένη PCI εξετάστηκε στην μελέτη DAPT. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική έλαβαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη) για τον 1 χρόνο όπως προβλέπεται και συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θειενοπυριδίνη ή placebo σε συνδυασμό με την ασπιρίνη για άλλους 18 μήνες. Στη DAPT συμμετείχαν συνολικά 9961 ασθενείς και η αποτελεσματικότητα ελέγχθηκε μέσω της εμφάνισης θρόμβωσης του stent και του συσσωρευτικού τελικού σημείου εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM ή ΑΕΕ από τους 12 μέχρι τους 30 μήνες μετά την τοποθέτηση του stent. Η ασφάλεια ελέγχθηκε με την εμφάνιση μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας στις 2 ομάδες των ασθενών.⁸

Η χορήγηση DAPT πέρα των 12 μηνών μείωσε τα ποσοστά θρόμβωσης του stent (0,4 % έναντι 1,4 % του placebo, $p < 0.001$) και των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβάντων (4,3 % έναντι 5,9 %, $p < 0,001$). Υπήρξε όμως μία αύξηση στις αιμορραγίες και πιο συγκεκριμένα εμφανίστηκαν σε 2,5 % στην ομάδα της

θεινοπυριδίνης έναντι 1,6 % στο placebo ($p = 0,001$). Όμως, στους διαβητικούς ασθενείς (3037, 30 % του συνόλου των συμμετεχόντων) δεν υπήρξε μείωση των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβάντων μεταξύ των 2 ομάδων (6,6 % έναντι 7 % στην ομάδα του placebo, $p = 0,55$).⁸

Σε άλλη κλινική μελέτη, την COMPASS, συγκρίθηκε η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (2.5 mg δύο φορές την ημέρα), σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg μία φορά την ημέρα), με την ασπιρίνη μόνης της (100 mg την ημέρα) , και με μεγαλύτερη δόση ριβαροξαμπάνης (5 mg δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), Στη COMPASS έλαβαν μέρος ασθενείς με αποδεδειγμένη σταθερή στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο ή συνδυασμό τους. Το 38 % των ασθενών της μελέτης είχε ΣΔ και αποδείχθηκε ότι στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό ASA με την χαμηλή δόση της ριβαροξαμπάνης το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 379 ασθενείς σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης που εμφανίστηκε σε 496 ($p < 0.001$). Τα αποτελέσματα ήταν ακόμα καλύτερα στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι είχαν μεγαλύτερο απόλυτο κλινικό όφελος.⁹



No. at Risk				
Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

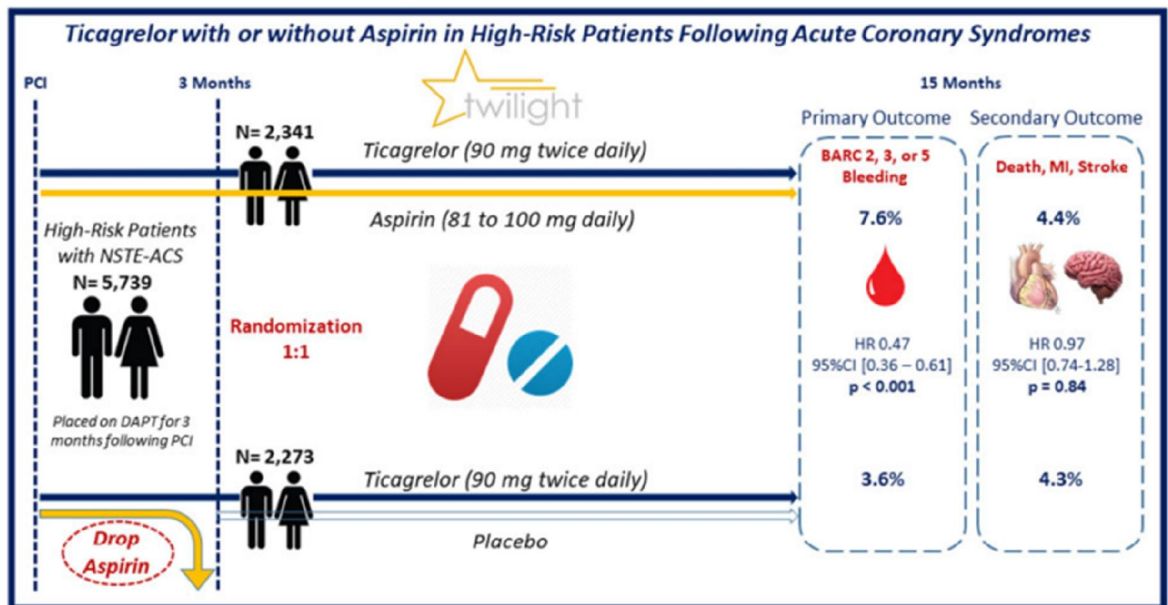
Εικόνα 13 : Επίπτωση του πρωτογενούς τελικού σημείου στις 3 ομάδες των ασθενών. Η ομάδα που έλαβε ASA και ριβαροξαμπάνη 2,5 mg x 2 εμφάνισε το μικρότερο ποσοστό του συσσωρευτικού τελικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, και ΑΕΕ. Η διαφορά με την ομάδα που χορηγήθηκε ASA μόνη της ήταν στατιστικά σημαντική.⁹

Παρόλα αυτά, η ομάδα του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης με ASA εμφάνισε περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (288 ασθενείς) έναντι της ομάδας της ασπιρίνης (170 ασθενείς, $p < 0.001$). Όμως δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις

ενδοεγκεφαλικές ή θανάσιμες αιμορραγίες. Επιπρόσθετα, υπήρξαν λιγότεροι θάνατοι (314) στην ομάδα της ASA με την ριβαροξαμπάνη σε σχέση με την ομάδα της ASA (378, $p = 0.01$). Τέλος η ομάδα των ασθενών που έλαβε την μεγαλύτερη δόση της ριβαροξαμπάνης 5mg δεν εμφάνισε διαφορά σε σχέση με την ASA στην εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου, αλλά εμφάνισε περισσότερες μείζονες αιμορραγίες από αυτήν.⁹

Στη κλινική μελέτη TWILIGHT-ACS συγκρίθηκε η χορήγηση μόνο τικαγρελόρης με την χορήγηση ασπιρίνης και τικαγρελόρης μετά από τρεις μήνες λήψης DAPT (ασπιρίνη και τικαγρελόρη) λόγω διαδερμικής αγγειοπλαστικής (PCI) σε ασθενείς με ΟΣΣ ή με χρόνια στεφανιαία νόσο. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση αιμορραγίας (BARC τύπου 2,3 ή 5) ενώ το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, εγκεφαλικού, ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν το δευτερογενές τελικό σημείο μετά από 12 μήνες θεραπείας.¹⁰

Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με NSTEMI, οι οποίοι ήταν 4614, η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη μείωσε τις αιμορραγίες (BARC τύπου 2,3 και 5) κατά 53 % ($p < 0.001$) σε παρόμοια ποσοστά σε ασθενείς με ΣΔ ή χωρίς, ενώ στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (2503 ασθενείς) κατά 24 % ($p=0.11$). Το δευτερογενές τελικό σημείο εμφάνισης θανάτου, OEM, ή ΑΕΕ δεν διέφερε στις 2 ομάδες ασθενών είτε είχαν περάσει έμφραγμα NSTEMI ($p=0.84$), είτε όχι ($p=0.85$). Αντίστοιχα, στους ασθενείς της κλινικής αυτής μελέτης με ΣΔ η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη δεν αύξησε τα ισχαιμικά επεισόδια σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που έλαβε DAPT ($p=0.14$), αλλά μείωσε σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές ($p=0.012$). Οι ασθενείς με ΣΔ αποτελούσαν το 33 % του συνόλου των ασθενών της μελέτης.¹⁰



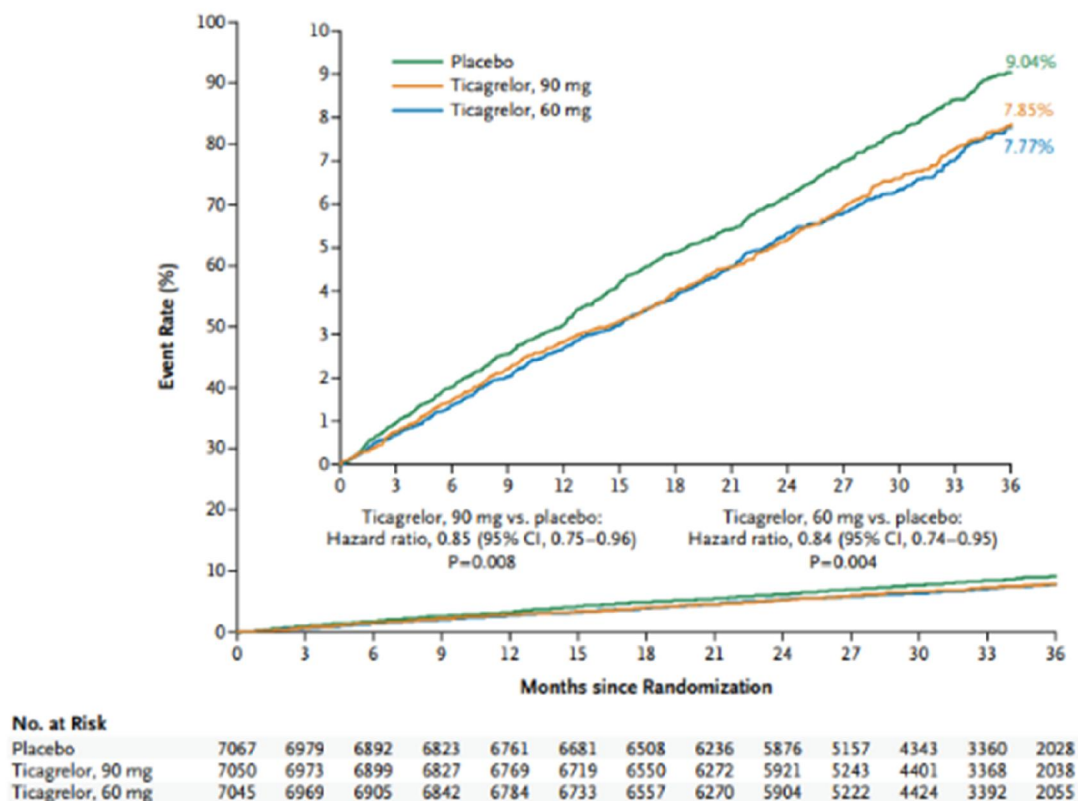
Εικόνα 14 : Στη μελέτη TWILIGHT η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη μετά την λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και τικαγρελόρη) για 3 μήνες σε ασθενείς με NSTEMI μείωσε σημαντικά τις αιμορραγίες χωρίς να αυξήσει τα ισχαιμικά επεισόδια σε σχέση με την λήψη ασπιρίνης και τικαγρελόρης. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα στους ασθενείς της μελέτης

με ΣΔ, όπου και πάλι μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά οι αιμορραγίες ($p=0.012$), χωρίς να αυξηθούν οι ισχαιμικές επιπλοκές ($p=0,14$).¹⁰

Επιπρόσθετα, η μελέτη PEGASUS-TIMI 54 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης τικαγρελόρης για πάνω από ένα χρόνο σε ασθενείς που είχαν υποστεί OEM 1-3 χρόνια πριν την ένταξη τους στη μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, 21162 ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (1:1:1) και έλαβαν την δόση 90 mg της τικαγρελόρης, την δόση 60 mg της τικαγρελόρης και placebo. Φυσικά, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν χαμηλή δόση ασπιρίνης. Στα 3 χρόνια, το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας που ήταν το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, ή ΑΕΕ ήταν μικρότερο στις ομάδες που έλαβαν τικαγρελόρη σε σχέση με το placebo. Στην ομάδα της τικαγρελόρης 90 mg εμφανίστηκε το πρωτογενές τελικό σημείο σε 7,85 % των ασθενών στα 3 χρόνια, στην ομάδα της τικαγρελόρης 60 mg σε 7,77 % των ασθενών και στην ομάδα του placebo στο 9,04 %. Υπήρξε λοιπόν στατιστικά σημαντική μείωση του σύνθετου τελικού σημείου των καρδιαγγειακών θανάτων, OEM και ΑΕΕ στην ομάδα της τικαγρελόρης 90 mg σε σχέση με το placebo ($p= 0.008$) και στην ομάδα της τικαγρελόρης 60 mg σε σχέση πάλι με το placebo ($p=0.004$). Αντίστοιχα αποτελέσματα εμφανίστηκαν και στην υποκατηγορία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (6806 ασθενείς, που αποτελούσαν το 32 % των ασθενών της μελέτης).¹¹

Σε ασθενείς με ΣΔ, μάλιστα υπήρξε ακόμα μεγαλύτερο όφελος από την χορήγηση τικαγρελόρης 60 mg σε σχέση με την χορήγηση placebo καθώς υπήρξε ακόμα μεγαλύτερη απόλυτη μείωση του πρωτογενούς τελικού σημείου (11,6 % έναντι 10 % στην υποκατηγορία των ασθενών με ΣΔ, ενώ στους μη σακχαροδιαβητικούς

7,8 % έναντι 6,7 %).



Εικόνα 15 : Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 το πρωτογενές τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM και ΑΕΕ εμφανίστηκε στα 3 χρόνια στο 7,77 % των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη 60mg, έναντι 7,85 % στην ομάδα που λάμβανε τη δόση των 90 mg, και στο 9 % στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν placebo.¹¹

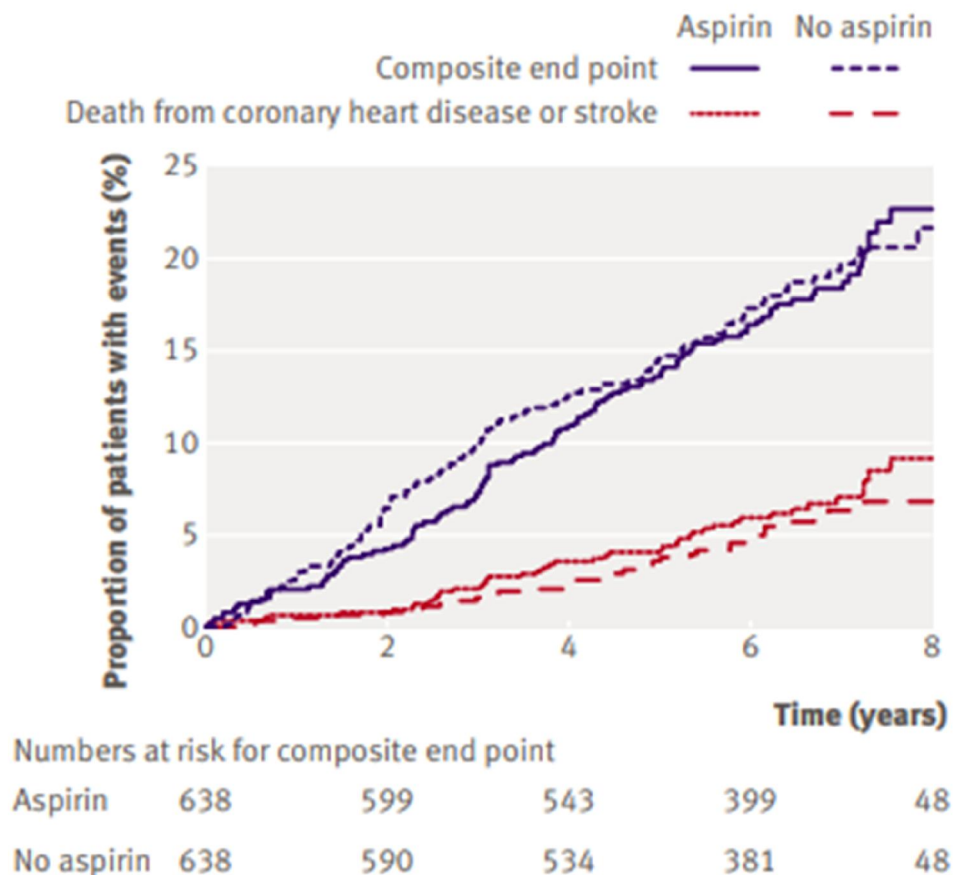
Παρόλα αυτά, υπήρξαν στατιστικά περισσότερες αιμορραγίες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη σε σχέση με το placebo (2.6 % στην δόση των 90 mg, και 2,3 % στη δόση των 60 mg, έναντι 1,06 % με το placebo, $p < 0.001$ για κάθε δόση της τικαγρελόρης έναντι του placebo). Όμως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση θανατηφόρων ή ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών στις 3 ομάδες των ασθενών. Αντίστοιχα, στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ υπήρξε πάλι αύξηση των αιμορραγιών στις ομάδες της τικαγρελόρης έναντι του placebo (2.5 % έναντι 1 %, $p = 0.0004$), μία αύξηση που δεν διέφερε από τους μη σακχαρώδιαβητικούς (2.39 %, $p = 0.89$).¹¹

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) αποτελεί μία από τις συχνότερες αγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με ΣΔ. Συνολικά εμφανίζεται παγκοσμίως σε περίπου 200 εκατομμύρια ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν και πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο από τα άτομα με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου χωρίς ΠΑΝ. Αυτός είναι και ένας από τους κυριότερους λόγους που συνιστούν επιτακτική την άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση της.

Οι ασθενείς με ΠΑΝ εμφανίζουν συχνότερα ως κύριο σύμπτωμα την διαλείπουσα χωλότητα, είναι όμως δυνατόν οι ασθενείς να παραμένουν ασυμπτωματικοί παρά την ύπαρξη σοβαρής περιφερικής στένωσης. Η μελέτη

POPADAD διερεύνησε αν η ασπιρίνη μειώνει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές σε σχέση με το placebo σε ασθενείς με ΣΔ ο οποίος έχουν ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο. Συνολικά στη POPADAD συμμετείχαν 1276 άτομα με ΣΔ 1 ή 2 ηλικίας 40 ετών και άνω, με κνημοβραχιόνιο δείκτη $\leq 0,99$, οι οποίοι δεν εμφάνιζαν κανένα σύμπτωμα καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 4 ομάδες : η πρώτη έλαβε 100 mg ασπιρίνη και αντιοξειδωτική κάψουλα (320 άτομα), η δεύτερη ασπιρίνη και placebo (318 άτομα), η τρίτη placebo και αντιοξειδωτική κάψουλα (320 ασθενείς), και η τελευταία placebo και κάψουλα placebo (328 άτομα). Στη μελέτη αυτή δύο ήταν τα σύνθετα τελικά σημεία. Το πρώτο ήταν ο συνδυασμός από θάνατο από στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ, η εμφάνιση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ, και ο ακρωτηριασμός πάνω από τον αστράγαλο λόγω κριτικής ισχαιμίας του άκρου. Το δεύτερο σύνθετο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος από στεφανιαία νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο.¹²

Στη POPADAD συνολικά 116 ασθενείς από τους 638 που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης, σε σχέση με τους 117 από τους 638 ασθενείς που δεν έλαβαν ασπιρίνη (18,2 % έναντι 18,3 %). Επιπρόσθετα, στις ομάδες της ασπιρίνης 43 ασθενείς πέθαναν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό, σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβαν placebo στις οποίες πέθαναν 35 ασθενείς (6,7%, έναντι 5,5 %).



Εικόνα 16 : Στη μελέτη POPADAD το πρωτογενές τελικό σημείο εμφάνισης θανάτου από στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ, της εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ, και του ακρωτηριασμού πάνω από τον

αστράγαλο λόγω κριτικής ισχαιμίας του άκρου όπως επίσης και το δευτερογενές τελικό σημείο του θανάτου από στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ δεν διέφερε στις ομάδες των ασθενών με ΣΔ που έλαβαν ασπιρίνη ή placebo.¹²

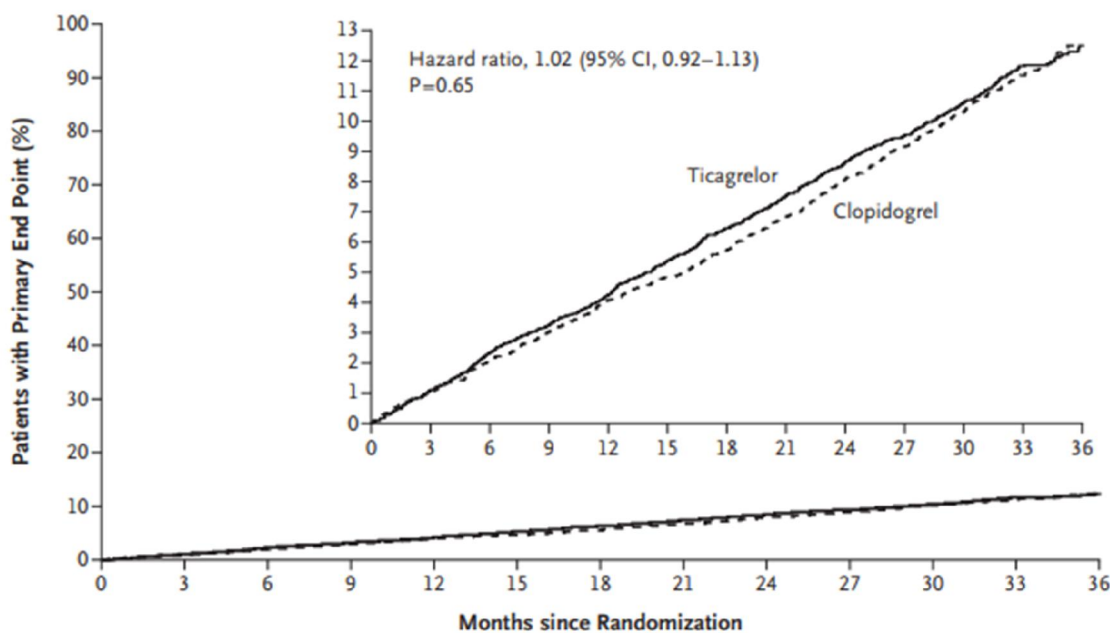
Η μελέτη POPADAD λοιπόν δεν κατάφερε να αποδείξει ότι η χορήγηση της ασπιρίνης, ως πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ, μπορεί να μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τους θανάτους.

Αντίθετα, σε περιπτώσεις όπου εμφανίζεται συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι επιβεβλημένη. Στη μελέτη CAPRIE, που αναλύθηκε ανωτέρω, υπήρξε μία υποκατηγορία 6452 ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο (21 % εκ των οποίων είχαν ΣΔ) στην οποία αποδείχτηκε ότι η κλοπιδογρέλη ήταν ανώτερη από την ασπιρίνη στην αντιμετώπιση της (εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου σε 3,71 % έναντι 4,86 %, $p = 0.0028$) σε σχέση με τα συνολικά αποτελέσματα όλων των ασθενών της μελέτης (5,32 έναντι 5,83 %, $p = 0.043$).⁷

Σε επόμενη μελέτη, στην EUCLID, συγκρίθηκε η χορήγηση τικαγρελόρης με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 13885 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές την ημέρα, είτε κλοπιδογρέλη 75 mg μία φορά την ημέρα. Από αυτούς οι 2639 (38,1 %) είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έπρεπε να έχουν κνημοβραχιόνιο δείκτη $\leq 0,8$ ή να έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση των κάτω άκρων. Το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, ΟΕΜ, ή ΑΕΕ, ενώ το πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν συνολικά για 30 μήνες, είχαν μέσο όρο ηλικίας 66 έτη, 72 % ήταν άντρες, και 43 % από αυτούς εντάχθηκαν στην κλινική μελέτη βάσει του κνημοβραχιόνιου δείκτη, ενώ 57 % βάσει της προηγούμενης επαναγγείωσης.¹³

Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης παρατηρήθηκε σε 751 ασθενείς από τους 6930 (10,8 % των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη) και σε 740 από τους 6955 που έλαβαν κλοπιδογρέλη (10,6 %, $p = 0.65$). Επιπρόσθετα, στις δύο ομάδες ασθενών εμφανίστηκε οξεία ισχαιμία του κάτω άκρου στο 1,7 % των ασθενών ($p = 0.85$) και

μείζονα αιμορραγία στο 1,6 % ($p = 0.49$).



Εικόνα 17 : Στη μελέτη EUCLID το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν διέφερε στις ομάδες που αντιμετωπίστηκαν με τικαγρελόρη ή κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 2639 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.¹³

Σε επόμενη μελέτη, την CHARISMA, συγκρίθηκε η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη σε 15603 ασθενείς οι οποίοι είχαν κλινικά αποδεδειγμένα καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 28 μήνες και το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου.

Στη μελέτη CHARISMA συμμετείχαν 3096 ασθενείς με ΠΑΝ εκ των οποίων οι 1120 (36,2 %) είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Σε υποανάλυση αυτών των ασθενών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου ανάμεσα στις ομάδες που έλαβαν DAPT και μονοθεραπεία με ασπιρίνη (7,6 % έναντι 8,9 %, $p = 0.18$), αποτελέσματα παρόμοια με τα συνολικά της μελέτης (6,8 % έναντι 7,3 %, $p = 0.22$). Στην ομάδα της DAPT παρατηρήθηκε μία αύξηση των μικρών αιμορραγιών (34,4 % έναντι 20,8 %, $p < 0.001$), αλλά δεν υπήρχε διαφορά στις 2 ομάδες στις μέτριες / σοβαρές αιμορραγίες.¹⁴

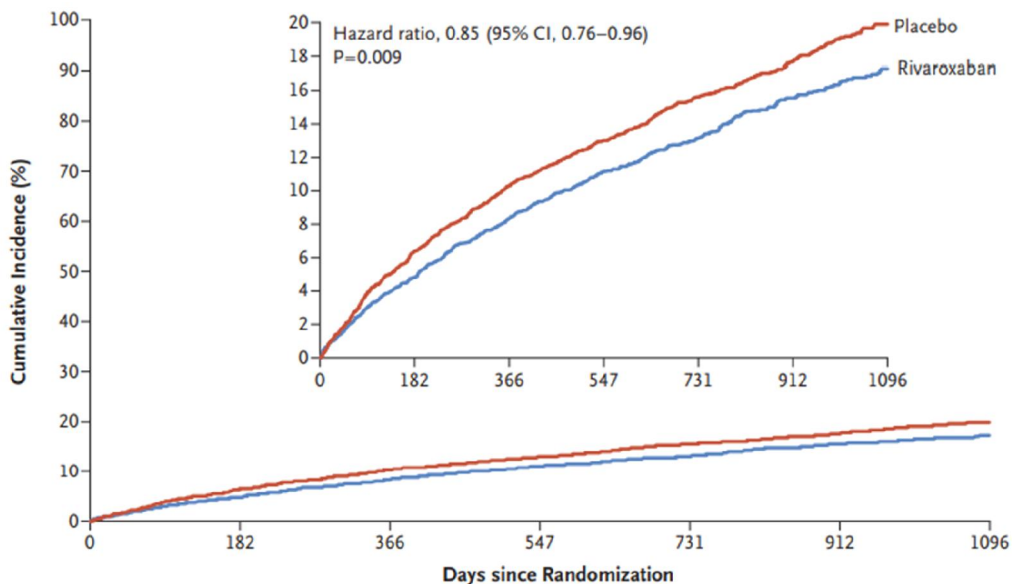
Επιπρόσθετα, στη μελέτη COMPASS, που αναλύθηκε παραπάνω, συμμετείχαν συνολικά 7470 ασθενείς με ΠΑΝ, 44 % εκ των οποίων είχαν σακχαρώδη διαβήτη (3286 ασθενείς). Συνολικά παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 21 μήνες και από την ανάλυση των αποτελεσμάτων τους αποδείχτηκε ότι ο συνδυασμός της ασπιρίνης με την ριβαροξαμπάνη 2,5 mg x 2 μείωσε την εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, ΑΕΕ) όπως επίσης και την εμφάνιση επιπλοκών στα κάτω άκρα σε ασθενείς με ΣΔ και ΠΑΝ, έναντι της ασπιρίνης (8 % έναντι 12 %), σε ποσοστά παρόμοια με αυτούς που δεν είχαν ΣΔ (5%

έναντι 7 %). Σε αυτά τα αποτελέσματα συνέβαλε σε πολύ μεγάλο ποσοστό η χαμηλότερη επίπτωση των δυσμενών επιπλοκών στα κάτω άκρα στο σύνολο των ασθενών με ΠΑΝ (1 % έναντι 2 %, $p = 0.005$), συμπεριλαμβανομένου και της μικρότερης επίπτωσης μείζονος ακρωτηριασμού ($p = 0.011$).⁹

Επομένως σύμφωνα με όλες τις παραπάνω κλινικές μελέτες οι ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο και ΣΔ ωφελούνται από την χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Παρόλα αυτά πολλοί ασθενείς αντιμετωπίζονται επεμβατικά, ειδικά με επαναγγείωση μέσω προσθετικού bypass, και πολλές κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει την κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς. Η VOYAGER PAD εξέτασε αν η χορήγηση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg x 2 μαζί με την ασπιρίνη ήταν ανώτερη από την ασπιρίνη με placebo σε ασθενείς με ΠΑΝ και επαναγγείωση. Το σύνθετο πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση οξείας ισχαιμίας των κάτω άκρων, ο μείζων ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας, η εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια. Επιπλέον το πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας της μελέτης ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας σύμφωνα με την κατάταξη κατά TIMI, και το δευτερογενές τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH.¹⁵

Συνολικά συμμετείχαν 6564 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3286 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη και ριβαροξαμπάνη, ενώ οι 3278 μόνο ασπιρίνη. Από το σύνολο των ασθενών το 40 % (2625) είχαν σακχαρώδη διαβήτη και το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης εμφανίστηκε σε 508 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης που εμφανίστηκε σε 584. Η επίπτωση του πρωτογενούς τελικού σημείου στα 3 χρόνια παρακολούθησης ήταν 17,3 % έναντι 19,9 % ($p = 0.009$), ενώ οι μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI εμφανίστηκαν σε 62 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και σε 44 στην ομάδα της ασπιρίνης (2.65 % έναντι 1,87 %, $p = 0.07$). Επιπρόσθετα, οι μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH εμφανίστηκαν σε 140 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης ενώ στην ομάδα που έλαβε ασπιρίνη και placebo σε 100 ασθενείς

(5,94 % έναντι 4,06 %, $p = 0.007$).¹⁵



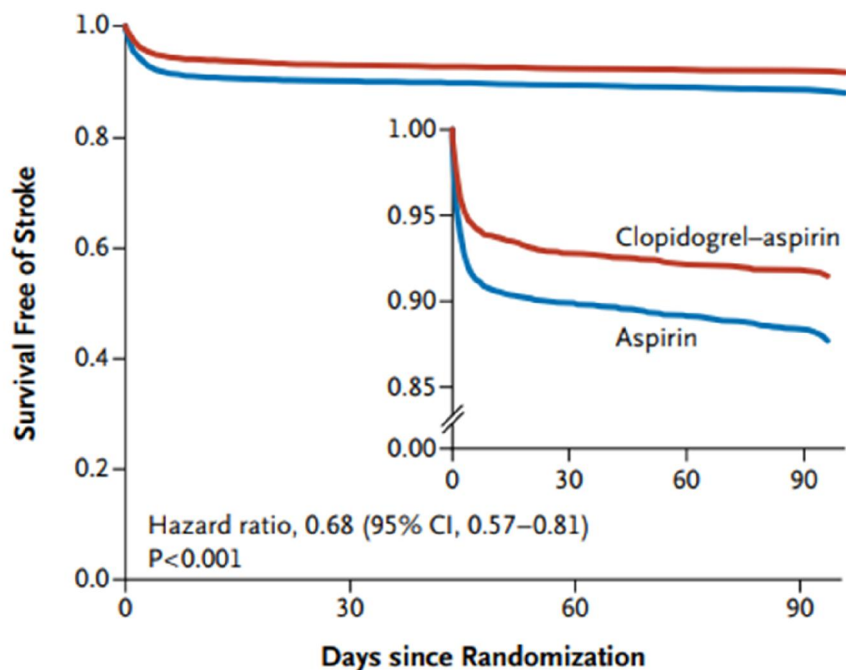
Εικόνα 18 : Στη VOYAGER PAD το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης το οποίο ήταν ο συνδυασμός της οξείας ισχαιμίας του κάτω άκρου, του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας, του OEM, του ΑΕΕ και του καρδιαγγειακού θανάτου εμφανίστηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ασπιρίνη και ριβαροξαμπάνη από τον συνδυασμό ασπιρίνης και placebo ($p = 0.009$). Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη αυτή 2625 ασθενείς με ΣΔ. Οι μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI ήταν ίδιες στις 2 ομάδες ($p = 0.07$), αλλά κατά ISTH περισσότερες στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης από την ομάδα του placebo ($p = 0.007$).¹⁵

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ. Σε οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια η επαναιμάτωση με την χορήγηση θρομβόλυσης ή με τη θρομβεκτομή και στη συνέχεια η χορήγηση ασπιρίνης 24 ώρες μετά αποτελούν την θεραπεία εκλογής. Στις περιπτώσεις ασθενών με ελάχιστον ΑΕΕ (NIHSS score ≤ 3) ή με υψηλού κινδύνου παροδικό ΑΕΕ (ABCD2 score ≥ 4) ή με παροδικό ΑΕΕ που δεν απαιτείται θρομβόλυση ή θρομβεκτομή η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να ξεκινήσει άμεσα εφόσον έχει αποκλειστεί η περίπτωση εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Στη μελέτη CHANCE εξετάστηκε αν η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) εντός 24ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης και placebo μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ΑΕΕ μετά από παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή από ελάχιστον ισχαιμικό ΑΕΕ. Συνολικά συμμετείχαν 5170 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στους ανωτέρω συνδυασμούς. Η ομάδα της DAPT έλαβε κλοπιδογρέλη σε δόση φόρτισης 300 mg και στη συνέχεια 75 mg την ημέρα για 90 ημέρες και ασπιρίνη σε δόση 75 mg για 21 ημέρες, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo και ασπιρίνη για 90 ημέρες. Το πρωτογενές τελικό της μελέτης ήταν η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) στις 90 ημέρες παρακολούθησης. Στη μελέτη CHANCE, 21 % των συμμετεχόντων είχαν σακχαρώδη διαβήτη (1085 ασθενείς).¹⁶

Συνολικά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίστηκε σε 8,2 % των

ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, έναντι 11,7 % στην ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη ($p < 0.001$). Επιπρόσθετα, μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία εμφάνισαν 7 ασθενείς στην ομάδα της DAPT (0.3 %), ενώ στην ομάδα της ασπιρίνης 8 (0.3 % , $p = 0.73$). Το ποσοστό εμφάνισης αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν ίδιο και στις 2 ομάδες ασθενών (0.3 %).¹⁶

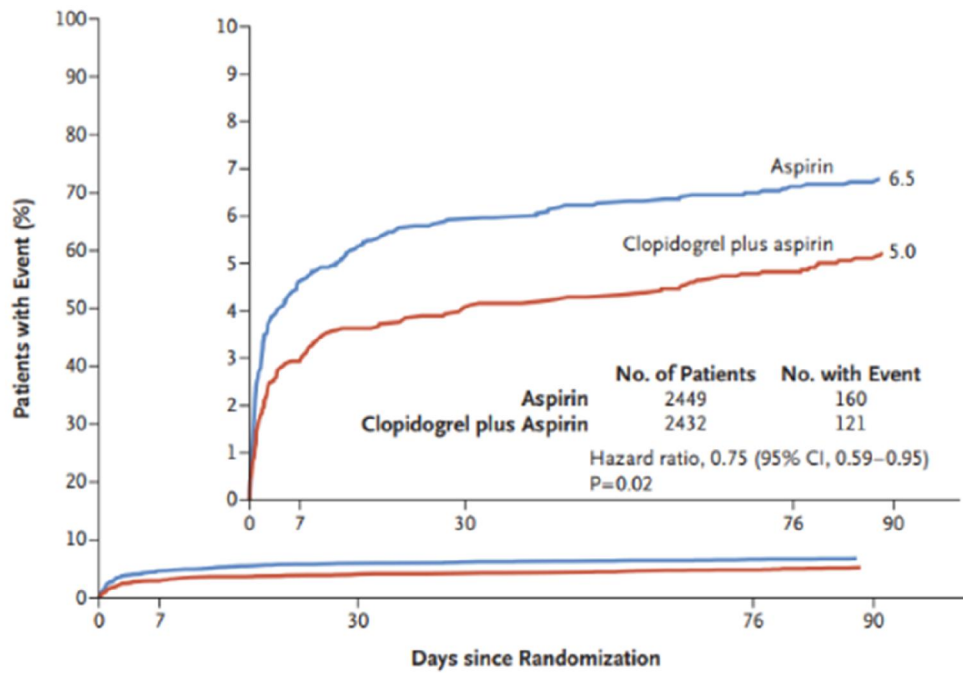


Εικόνα 20 : Στη μελέτη CHANCE ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη μείωσε την εμφάνιση ΑΕΕ σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη.¹⁶

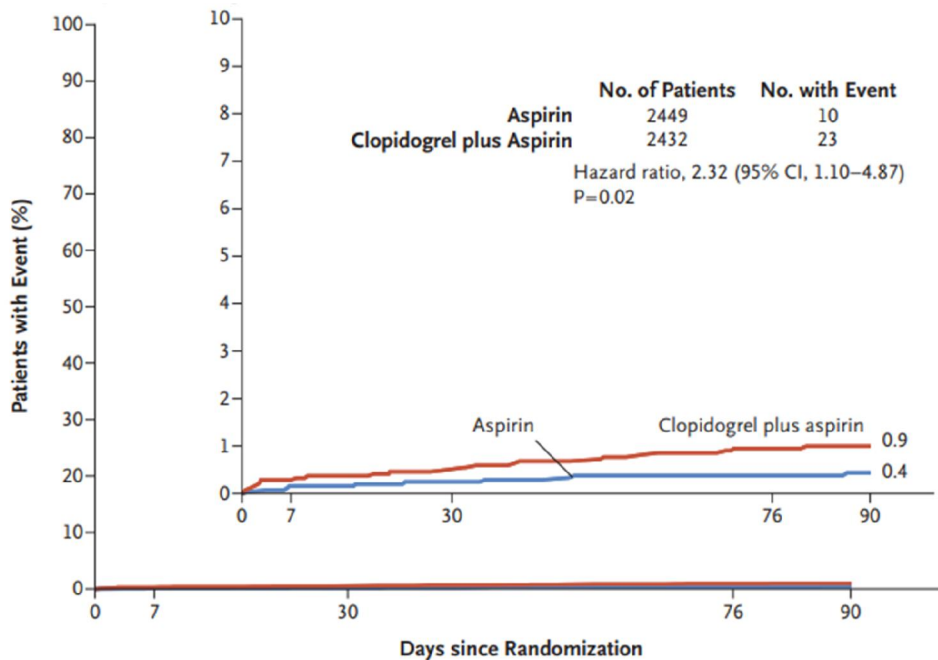
Επομένως από την μελέτη CHANCE αποδείχτηκε ότι σε ασθενείς με παροδικό ή ελάσσον ΑΕΕ ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για τις πρώτες 21 ημέρες είναι ανώτερος της μονοθεραπείας με ασπιρίνη για την μείωση της επανεμφάνισης εγκεφαλικού τις πρώτες 90 ημέρες χωρίς να αυξάνονται οι αιμορραγίες. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά και 1085 ασθενείς με ΣΔ.

Η CHANCE διεξήχθη σε 114 κέντρα αποκλειστικά στην Κίνα και για αυτόν τον λόγο η μελέτη POINT εξέτασε αν ισχύουν τα αποτελέσματα της CHANCE σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με παροδικό ΑΕΕ υψηλού κινδύνου ή ελάσσον ισχαιμικό ΑΕΕ και έλαβαν είτε κλοπιδογρέλη σε δόση φόρτισης 600 mg και στη συνέχεια 75mg μαζί με ασπιρίνη (από 50 μέχρι 325 mg την ημέρα) για 90 ημέρες ή μόνο ασπιρίνη στις αντίστοιχες δόσεις στο ίδιο χρονικό διάστημα. Το συνδυαστικό πρωτογενές τελικό σημείο της POINT ήταν η εμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου δηλαδή OEM, ΑΕΕ, ή καρδιαγγειακού θανάτου τις πρώτες 90 ημέρες. Συνολικά συμμετείχαν 4881 ασθενείς από τους οποίους είχαν ΣΔ οι 1366 (28 %). Μείζονα ισχαιμικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε 121 (5 %) από τους 2432 ασθενείς που έλαβαν DAPT, ενώ στην ομάδα της ασπιρίνης σε 160 (6,5 %) από τους 2449 ($p = 0.02$) με τα περισσότερα να εμφανίζονται την πρώτη εβδομάδα. Όμως σε αντίθεση με την CHANCE, εμφανίστηκαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα της DAPT (23

ασθενείς, 0,9 %) σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης (10 ασθενείς, 0,4 %) με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.02$).¹⁷



Εικόνα 21 : Στη μελέτη POINT που συμμετείχαν 1366 ασθενείς με ΣΔ ο συνδυασμός της ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη μείωσε το σύνθετο πρωτογενές τελικό σημείο εμφάνισης μείζονων ισχαιμικών συμβάντων σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη.¹⁷



Εικόνα 22 : Παρά το γεγονός της μείωσης των ισχαιμικών συμβάντων, στη ομάδα της DAPT εμφανίστηκαν περισσότερες αιμορραγίες.¹⁷

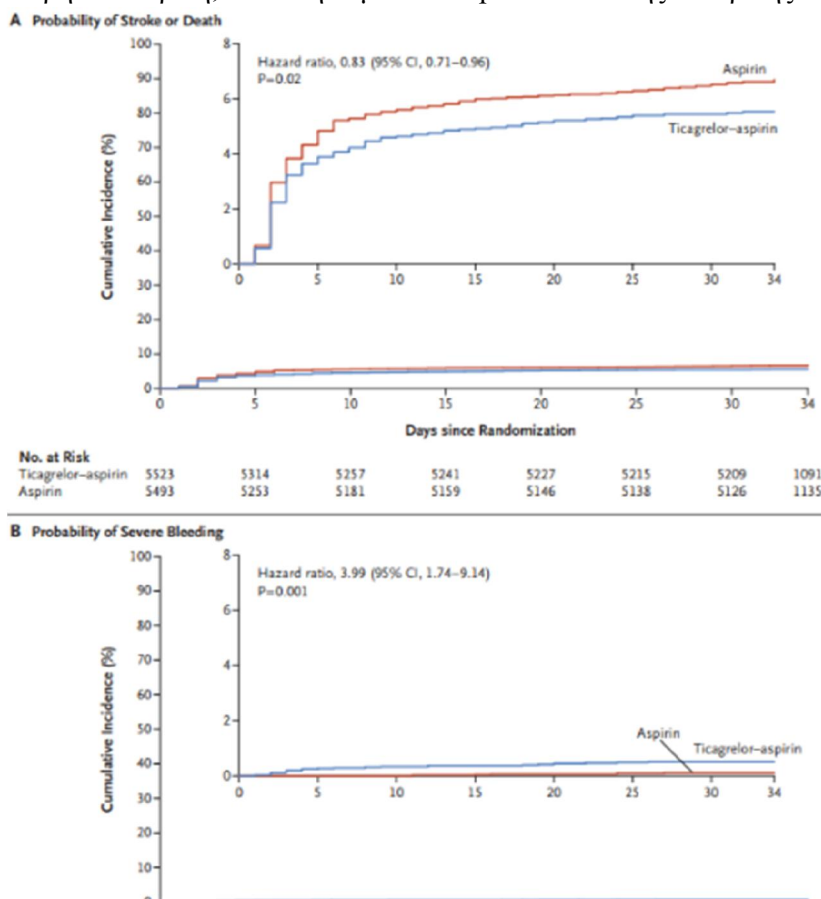
Συμπερασματικά, στη μελέτη POINT αποδείχτηκε ότι ο συνδυασμός της ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη για 90 ημέρες μετά από παροδικό ή ελάχιστον

ισχαιμικό ΑΕΕ μειώνει την εμφάνιση ισχαιμικών επιπλοκών σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη με κόστος την αύξηση των αιμορραγιών.

Εκτός των ανωτέρω μελετών, η μελέτη THALES εξέτασε αν ο συνδυασμός ασπιρίνης με τικαγρελόρη ήταν ανώτερος της ασπιρίνης στην πρόληψη εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού. Πιο συγκεκριμένα, στη THALES τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με παροδικό ή ελάσσον προς μέτριο ισχαιμικό ΑΕΕ να λάβουν για 30 ημέρες ασπιρίνη και τικαγρελόρη ή ασπιρίνη και placebo. Το σύνθετο πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση ΑΕΕ ή θανάτου εντός των 30 ημερών και το δευτερογενές τελικό σημείο ήταν η επανεμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ ή αναπηρίας εντός των 30 ημερών. Το πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας. Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 11016 ασθενείς (5523 έλαβαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 5493 τον συνδυασμό ασπιρίνης-placebo), εκ των οποίων είχαν σακχαρώδη διαβήτη οι 3150 (28,6 %).¹⁸

Το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 303 ασθενείς (5,5%) στην ομάδα της DAPT, και σε 362 (6,6%) στον συνδυασμό ασπιρίνης-placebo ($p = 0.02$). Επιπρόσθετα, ισχαιμικό ΑΕΕ εμφανίστηκε σε 276 ασθενείς (5%) στην ομάδα της DAPT, σε αντίθεση με την ομάδα της ασπιρίνης που εμφανίστηκε σε 345 (6,3 %, $p = 0.004$). Η επίπτωση της αναπηρίας δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες. Παρόλα αυτά, εμφανίστηκε σοβαρή αιμορραγία σε 28 ασθενείς (0,5 %) στην ομάδα που έλαβε

τικαγρελόρη – ασπιρίνη, ενώ στην ομάδα του placebo και της ασπιρίνης 7 (0,1 %, p =



0.001).

Εικόνα 23 : Α. Στη μελέτη THALES το σύνθετο πρωτογενές τελικό σημείο θανάτου ή ΑΕΕ παρατηρήθηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ασπιρίνη και τικαγρελόρη από την ομάδα του placebo - ασπιρίνης. Β. Παρόλα αυτά, στην πρώτη εμφανίστηκαν στατιστικά περισσότερες σοβαρές αιμορραγίες. Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 3150 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.¹⁸

Μετά την οξεία φάση ενός ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την δευτερογενή πρόληψη του. Σε ανάλυση υποκατηγορίας ασθενών με πρόσφατο ΑΕΕ της μελέτης CAPRIE που παρουσιάστηκε παραπάνω, η κλοπιδογρέλη σε δόση 75 mg/ημέρα ήταν ανώτερη της ασπιρίνης 325 mg/ημέρα στην εμφάνιση του σύνθετου πρωτογενούς σημείου μη θανατηφόρου ΑΕΕ ή OEM, και θανάτου από αγγειακά αίτια. Στην υποκατηγορία αυτή συμμετείχαν 1607 ασθενείς με ΣΔ (25% του συνολικού αριθμού) και το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης εμφανίστηκε σε 7,15 % των ασθενών με κλοπιδογρέλη έναντι 7,71 % των ασθενών με ασπιρίνη. Επιπλέον, στην ομάδα της κλοπιδογρέλης επαναλήφθηκε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε 5,2 % των ασθενών έναντι 5,7 % στην ομάδα της ασπιρίνης.⁷

Σε επόμενη μελέτη, στην ESPRIT, συγκρίθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη για την δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 2739 άτομα εκ των οποίων οι 512 ασθενείς είχαν ΣΔ. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ελάχιστον ισχαιμικό ή

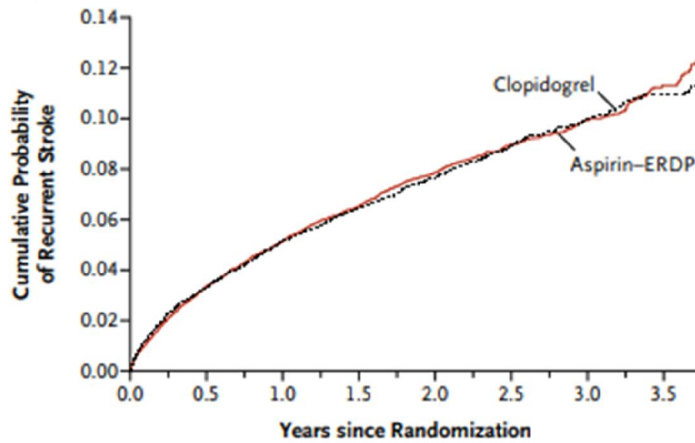
παροδικό ΑΕΕ τους προηγούμενους 6 μήνες και παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο 3,5 χρόνια. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν το μη θανατηφόρο OEM ή ΑΕΕ και ο θάνατος αγγειακής αιτιολογίας, και εμφανίστηκε σε 3,3 % στην ομάδα του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης έναντι 4,3% στην ομάδα της ασπιρίνης. Επιπρόσθετα, στην πρώτη ομάδα επανεμφανίστηκε ΑΕΕ σε 2,1 % των ασθενών σε σχέση με 2,6 % στην ομάδα της ασπιρίνης, ενώ και στις αιμορραγίες ήταν ανώτερος ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης. Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε 0,8 % των ασθενών έναντι 1,3 % στην ομάδα της ασπιρίνης, όπως επίσης και οι μείζονες αιμορραγίες ήταν επίσης λιγότερες (2,5 % έναντι 3,9 %).¹⁹

Στη μελέτη PRoFESS συγκρίθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποστεί ΑΕΕ εντός των προηγούμενων 90 ημερών, και παρακολουθήθηκαν οι συμμετέχοντες για 2,5 χρόνια. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η επανεμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ στις 2 ομάδες ασθενών, ενώ το δευτερογενές τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός εμφάνισης μη θανατηφόρου OEM ή ΑΕΕ και ο θάνατος αγγειακής αιτιολογίας. Στη PRoFESS συμμετείχαν συνολικά 20332 ασθενείς εκ των οποίων οι 5692 (28%) είχαν ΣΔ.²⁰

Το πρωτογενές τελικό σημείο επανεμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ δεν διέφερε στις 2 ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίστηκε σε 916 (9%) στην ομάδα της ασπιρίνης με την διπυριδαμόλη έναντι 898 (8,8%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Το ίδιο συνέβη και για το δευτερογενές τελικό σημείο που εμφανίστηκε σε 1333 (13,1 %) σε κάθε μία ομάδα ασθενών. Παρόλα αυτά, στην πρώτη ομάδα του συνδυασμού ασπιρίνης με διπυριδαμόλη εμφανίστηκαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την κλοπιδογρέλη [419 (4,1%) έναντι 365 (3,6 %)], όπως επίσης και ενδοκράνιες αιμορραγίες (1,4 % έναντι 1 %). Ο συνολικός κίνδυνος όμως επανεμφάνισης ΑΕΕ ή εμφάνισης αιμορραγίας ήταν ίδιος και στις 2 ομάδες (1194 ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού [11,7 %], έναντι 1156 στην ομάδα της

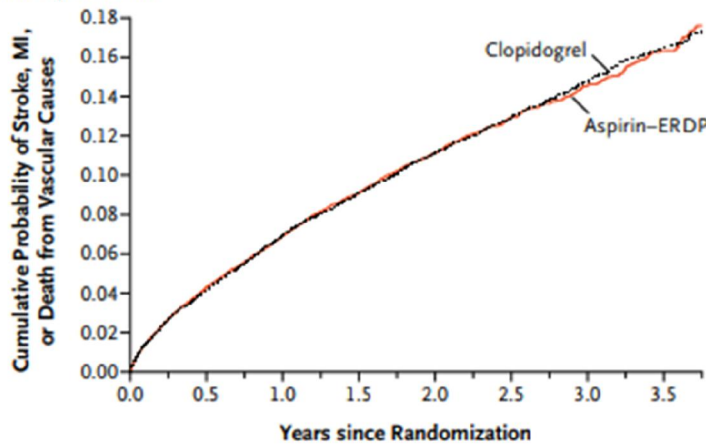
κλοπιδογρέλης [11,4 %]).²⁰

A Primary Outcome



No. at Risk								
Aspirin-ERDP	10,181	9715	9431	9146	6970	4426	2332	1060
Clopidogrel	10,151	9677	9371	9137	6934	4435	2331	1037

B Secondary Outcome



No. at Risk								
Aspirin-ERDP	10,181	9669	9370	9071	6896	4370	2297	1043
Clopidogrel	10,151	9651	9320	9050	6855	4371	2288	1014

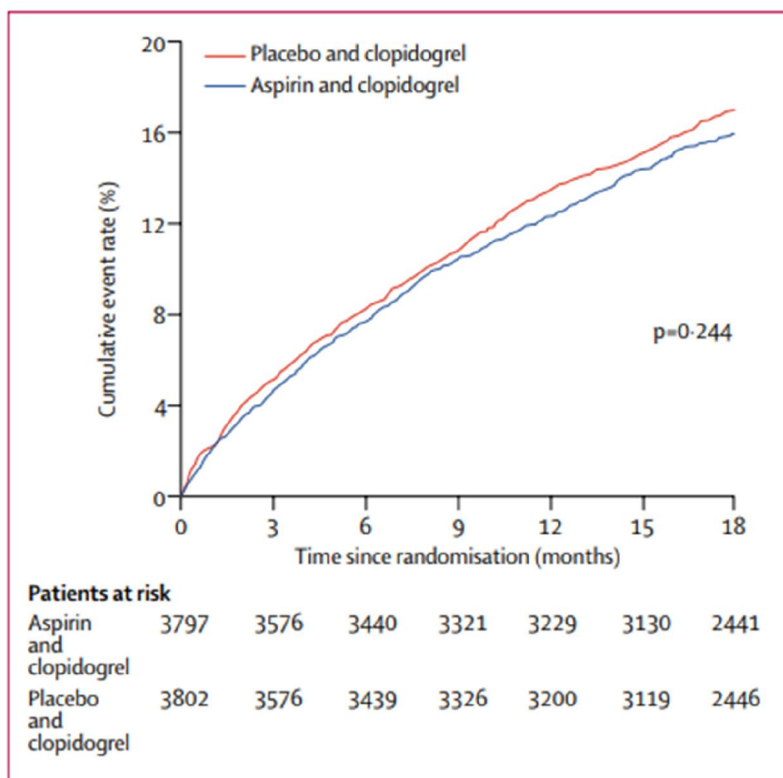
Εικόνα 24 : Στη PROfESS το πρωτογενές τελικό σημείο επανεμφάνισης ΑΕΕ και το δευτερογενές σύνθετο τελικό σημείο μη θανατηφόρου ΑΕΕ, OEM και καρδιαγγειακού θανάτου δεν διέφεραν ανάμεσα στον συνδυασμό ασπιρίνης-διπυριδαμόλης και στην κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 5962 ασθενείς με ΣΔ.²⁰

Στη μελέτη CHARISMA που αναλύθηκε επίσης προηγουμένως, συμμετείχαν 15603 ασθενείς εκ των οποίων οι 6662 (42,7%) είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Όλοι οι συμμετέχοντες είτε είχαν περάσει ισχαιμικό ή παροδικό ΑΕΕ τα 5 τελευταία χρόνια, είτε είχαν αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσο (OEM ή ΠΑΝ), ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και συγκρίθηκε η χορήγηση DAPT (ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης) έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν συνολικά 2,3 χρόνια και το πρωτογενές τελικό σημείο μη θανατηφόρου OEM ή ΑΕΕ ή καρδιαγγειακού θανάτου δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις 2 ομάδες (6,8 % στην ομάδα της DAPT έναντι 7,3 % της μονοθεραπείας με ασπιρίνη).

Επιπρόσθετα, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στην επανεμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ (1,7 % έναντι 2,1 %), αλλά ούτε και στις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (0,3 % και στις 2 ομάδες ασθενών). Όμως οι μείζονες αιμορραγίες ήταν στατιστικά περισσότερες στην DAPT από την ασπιρίνη (2.1 %, έναντι 1,3 %). Επομένως η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ όχι μόνο δεν ελάττωσε την επανεμφάνιση του, αλλά σχετίστηκε και με περισσότερες εγκεφαλικές αιμορραγίες.¹⁴

Εκτός από την CHARISMA, και η μελέτη MATCH σύγκρινε την χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης έναντι της μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη αυτή τη φορά, για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε άτομα που είχαν υποστεί πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ με έναν επιπλέον αγγειακό παράγοντα κινδύνου. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για 1,5 χρόνο και το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο της MATCH ήταν η εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, OEM, καρδιαγγειακού θανάτου, ή νοσηλείας για οξεία ισχαιμία (συμπεριλαμβανομένου εισαγωγής για παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, στηθάγχη ή επιδείνωση περιφερικής αρτηριακής νόσου). Συνολικά στη MATCH συμμετείχαν 7599 ασθενείς εκ των οποίων οι 5167 (68 %) είχαν ΣΔ.

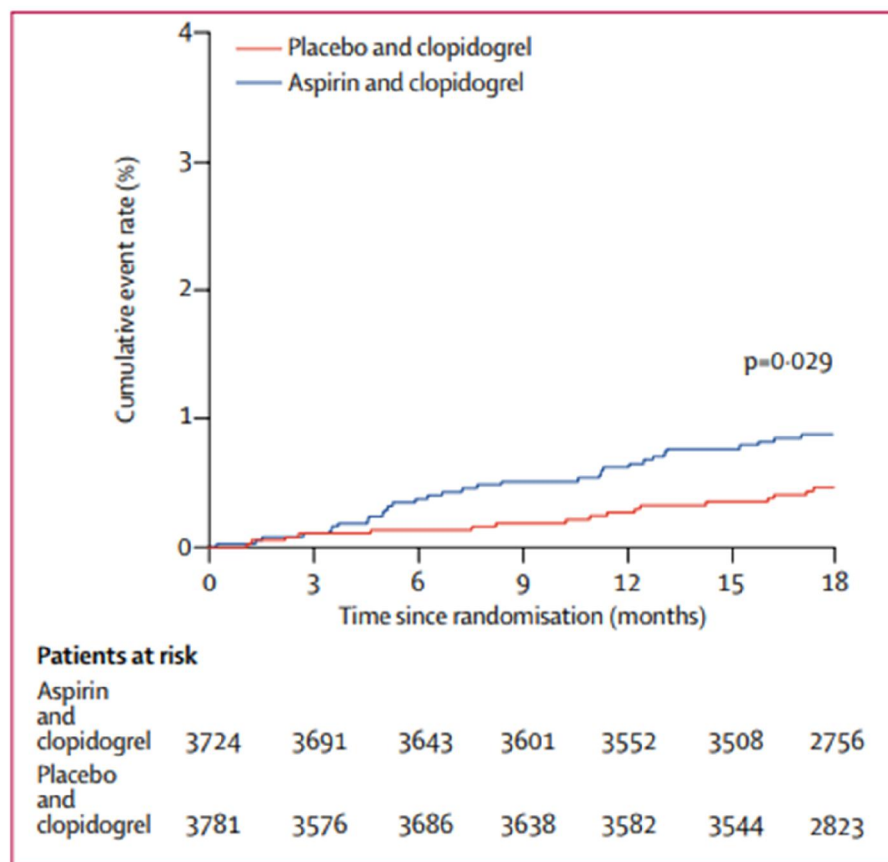
Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης εμφανίστηκε σε 15,7 % (596 ασθενείς) στην ομάδα της DAPT έναντι 16,7 % (636) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Επιπρόσθετα, ισχαιμικό ΑΕΕ επανεμφανίστηκε σε 8 % στην πρώτη ομάδα έναντι 9 % στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Ούτε σε αυτήν την περίπτωση διέφεραν οι δύο ομάδες.²¹



Εικόνα 25 : Στη μελέτη MATCH το σύνθετο πρωτογενές τελικό σημείο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ, OEM, καρδιαγγειακού θανάτου, ή νοσηλείας για οξεία ισχαιμία (συμπεριλαμβανομένου εισαγωγής για παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ,

στηθάγγη ή επιδείνωση περιφερικής αρτηριακής νόσου) δεν διέφερε στην ομάδα που έλαβε μόνο κλοπιδογρέλη από την ομάδα που έλαβε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ($p = 0.244$).²¹

Επιπρόσθετα, οι απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες αυξήθηκαν στην ομάδα που έλαβε DAPT σε σχέση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης (2,6 % έναντι 1,3 %), όπως επίσης και οι μείζονες αιμορραγίες (1,9 % έναντι 0,6 %, $p < 0.001$).



Εικόνα 26 : Οι 2 ομάδες διέφεραν σημαντικά στην εμφάνιση ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών. Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εμφάνισε στατιστικά περισσότερες αιμορραγίες.²¹

Συμπερασματικά, στη μελέτη MATCH η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όχι μόνο δεν μείωσε την πιθανότητα επανεμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ αλλά συνδέθηκε και με περισσότερες αιμορραγίες.

Στη μελέτη SPS3 συγκρίθηκε η χορήγηση DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) με την ασπιρίνη για τη δευτερογενή πρόληψη συμπτωματικών κενотоπιωδών (lacuna) αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων που υπέστησαν ασθενείς τους τελευταίους 6 μήνες. Συνολικά συμμετείχαν 3020 ασθενείς, εκ των οποίων οι 1102 (36,5%) είχαν ΣΔ, και παρακολούθηθηκαν για 3,4 χρόνια. Το πρωτογενές τελικό σημείο της SPS3 ήταν η εμφάνιση ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αποδείχτηκε ότι δεν διέφεραν οι 2 ομάδες στην εμφάνιση του πρωτογενούς τελικού σημείου. Στην ομάδα λοιπόν της DAPT εμφανίστηκαν 125 ΑΕΕ (2,5 % / έτος), ενώ στην ομάδα της ασπιρίνης 138 (2,7 % / έτος). Αντίστοιχα, δεν υπήρχε διαφορά ούτε στην επανεμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (2% έναντι 2,4%), ούτε στην εμφάνιση ΑΕΕ που

μπορεί να αφήσει αναπηρία ή θανατηφόρο AEE. Αντίθετα, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σχεδόν διπλάσιος στην ομάδα της DAPT σε σχέση με την ασπιρίνη [105 αιμορραγίες (2,1%) έναντι 56 (1,1 %), $p < 0.001$]. Επιπλέον, και η ολική θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της DAPT (113 θάνατοι έναντι 77, $p = 0.004$).²²

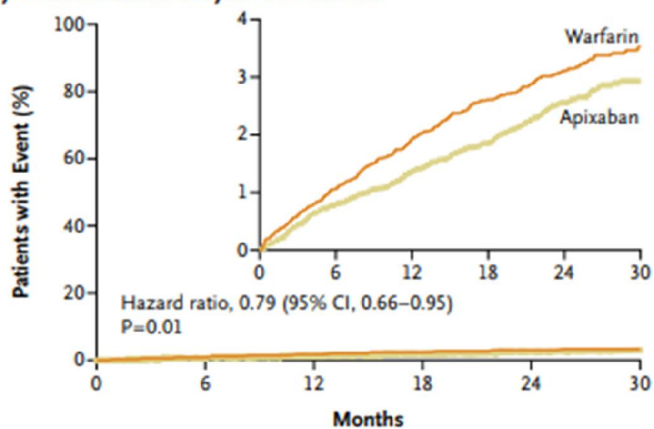
Συμπερασματικά, στη μελέτη SPS3 που συμμετείχαν 1102 ασθενείς με ΣΔ η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που είχαν υποστεί κενотоπιώδες AEE όχι μόνο δεν μείωσε την επανεμφάνιση AEE σε σχέση με την ασπιρίνη, αλλά αύξησε πολύ περισσότερο τις αιμορραγίες και τους θανάτους.

Σε όλες τις προηγούμενες μελέτες η χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ για την δευτερογενή πρόληψη AEE ισχύει εφόσον οι ασθενείς δεν έχουν κολπική μαρμαρυγή (af – atrial fibrillation). Αντίθετα, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι η αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση ύπαρξης της συγκεκριμένης αρρυθμίας για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης AEE ή άλλου εμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με CHADS VASC σκορ ≥ 1 για τους άνδρες και ≥ 2 για τις γυναίκες. Τα NOAC προτιμώνται έναντι των αναστολέων της βιταμίνης K σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή λόγω της τουλάχιστον ίδιας αποτελεσματικότητας τους και των λιγότερων αιμορραγιών που παρουσιάζουν.

Στη μελέτη ARISTOTLE συγκρίθηκε η απιξαμπάνη με την βαρφαρίνη (INR 2-3) σε 18201 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και 1 επιπλέον παράγοντα κινδύνου για AEE. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση ισχαιμικού, ή αιμορραγικού AEE ή συστηματικής εμβολής. Στην ARISTOTLE συμμετείχαν 4550 ασθενείς με ΣΔ (25% των ασθενών) και παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 1,27 % των ασθενών στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 1,6 % στην ομάδα της βαρφαρίνης ($p < 0.001$ για μη κατωτερότητα, και $p = 0.01$ για ανωτερότητα). Μείζονες αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε 2,13 % των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη έναντι 3,09 % των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη ($p < 0.001$).²³ Αντίστοιχα, οι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτιολογία ήταν λιγότεροι πάλι στην ομάδα του NOAC (3,52 % έναντι 3,94 %, $p = 0.047$). Επιπρόσθετα, αιμορραγικό εγκεφαλικό εμφανίστηκε σε 0,24 % στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 0,47 % στην ομάδα της βαρφαρίνης, $p < 0.001$, ενώ ισχαιμικό

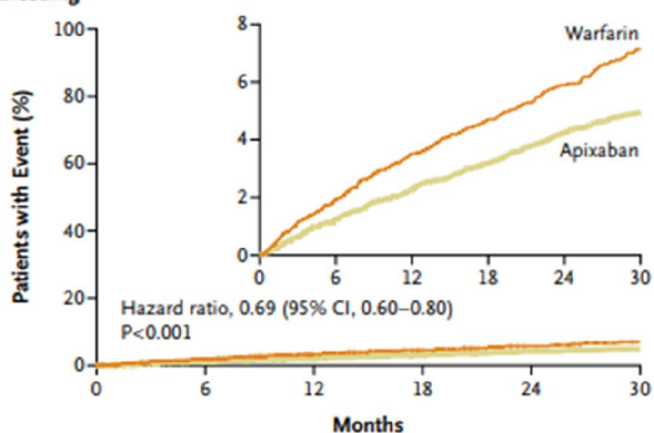
ΑΕΕ εμφανίστηκε στην πρώτη ομάδα σε 0,97 %, ενώ στην δεύτερη 1,05 %, $p = 0.42$.

A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

B Major Bleeding



No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

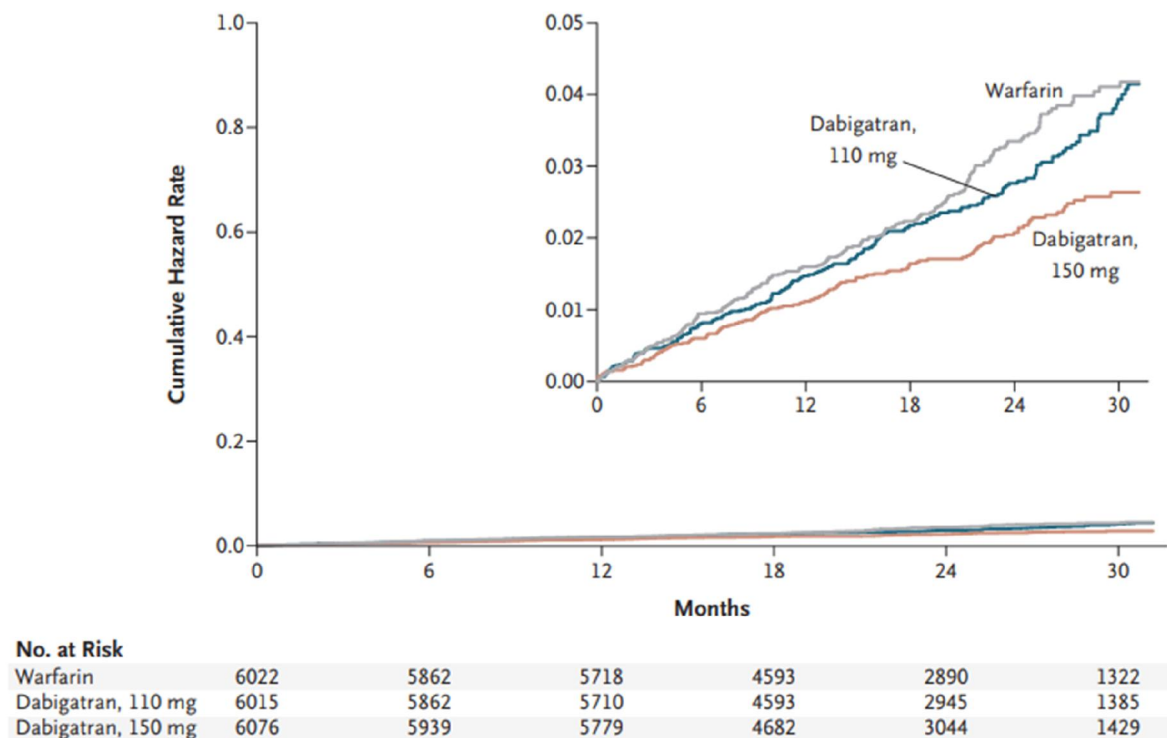
Εικόνα 27 : Στη μελέτη ARISTOTLE η απιξαμπάνη ήταν ανώτερη από την βαρφαρίνη στην πρόληψη εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής (A), με εμφάνιση λιγότερων αιμορραγιών (B), που είχε ως αποτέλεσμα λιγότερους θανάτους.²³

Σε υποανάλυση της ARISTOTLE για τους ασθενείς με ΣΔ αποδείχθηκε ότι αυτοί ήταν μικρότερης ηλικίας από τους υπόλοιπους της μελέτης, με υψηλότερα CHADS VASC και HAS BLED scores, και οι περισσότεροι είχαν στεφανιαία νόσο. Σε αυτούς, το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε μικρότερο ποσοστό στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σχέση με την βαρφαρίνη (1,39 % έναντι 1,86 %). Οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες ήταν και πάλι λιγότερες στην ομάδα του NOAC (0,34% έναντι 0,7%), όπως και οι μείζονες αιμορραγίες 3,01% έναντι 3,13 %. Επομένως, και στην υποανάλυση της ARISTOTLE για τους ασθενείς με ΣΔ η απιξαμπάνη αποδείχθηκε ανώτερη της βαρφαρίνης.

Στη μελέτη RE-LY συμμετείχαν συνολικά 18113 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε δαμπιγκατράνη 110 mg, είτε

δαμπιγκατράνη 150 mg, είτε βαρφαρίνη. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν συνολικά για 2 χρόνια και στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 4221 (23,3 %) με σακχαρώδη διαβήτη. Το πρωτογενές τελικό σημείο της RE-LY ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή η συστηματική εμβολή.

Τα αποτελέσματα της RE-LY έδειξαν ότι το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 1,69 % στην ομάδα της βαρφαρίνης, 1,53 % στην ομάδα που έλαβε δαμπιγκατράνη 110 mg ($p < 0.001$ για μη κατωτερότητα), και σε 1,11 % στην ομάδα της δαμπιγκατράνης 150 mg ($p < 0.001$ για ανωτερότητα).²⁵



Εικόνα 28 : Από τη RE-LY αποδείχτηκε ότι η δαμπιγκατράνη 110 mg δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ η δόση των 150 mg αποδείχτηκε ανώτερη της.

Επιπρόσθετα, η δαμπιγκατράνη σε δόση 110 mg εμφάνισε λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με την βαρφαρίνη (2,71 % έναντι 3,36 % , $p = 0.003$), ενώ δεν υπήρχε διαφορά της βαρφαρίνης με την δαμπιγκατράνη 150 mg (2,71 % έναντι 3,11 % αντίστοιχα, $p = 0.31$). Επιπλέον, η δαμπιγκατράνη 110 mg και 150 mg εμφάνισαν λιγότερα αιμορραγικά εγκεφαλικά από την βαρφαρίνη (0,12 %, έναντι 0,38 %, $p < 0.001$) και (0,1 % έναντι 0,38 %, $p < 0.001$) αντίστοιχα και η θνητότητα οριακά δεν ήταν σημαντικά μικρότερη στην δόση των 150 mg σε σχέση με την βαρφαρίνη (3,64 % έναντι 4,13 % $p = 0.051$). Οι ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 110 mg (3,75 %) δεν εμφάνισαν διαφορά στη θνητότητα από την βαρφαρίνη, $p = 0.13$. Συμπερασματικά, από την RE-LY, στην οποία συμμετείχαν 4220 ασθενείς με ΣΔ, αποδείχτηκε ότι σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή η δαμπιγκατράνη σε δόση 110 mg εμφάνισε τα ίδια ποσοστά εγκεφαλικών και συστηματικών εμβολών, με λιγότερες όμως μείζονες αιμορραγίες από την βαρφαρίνη, ενώ η δόση των 150 mg

εμφάνισε λιγότερα ΑΕΕ και συστηματικές εμβολές από την βαρφαρίνη και ίδια ποσοστά μείζονων αιμορραγιών.

Σε υποανάλυση της RE-LY για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (4221 συμμετέχοντες) τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Η δαμπικατράνη 150 mg ήταν και πάλι στατιστικά ανώτερη από την βαρφαρίνη στην πρόληψη εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής (1,46 % έναντι 2,35 %), με τα ίδια ποσοστά μείζονων αιμορραγιών (4,66 % έναντι 4,19 %), ενώ η δόση 110 mg δεν διέφερε από την βαρφαρίνη στην εμφάνιση ΑΕΕ (1,76 % έναντι 2,35%), αλλά είχε στατιστικά λιγότερες μείζονες αιμορραγίες από αυτήν (0,22 % έναντι 0,81 %).²⁵

Σε επόμενη μελέτη, τη ROCKET AF, συγκρίθηκε η ριβαροξαμπάνη με την βαρφαρίνη στην πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ. Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν και πάλι η εμφάνιση ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής και συμμετείχαν συνολικά 14264 ασθενείς εκ των οποίων οι 5695 είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Συνολικά οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για 1,9 χρόνια και το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 188 άτομα στην ομάδα της ροιβαροξαμπάνης (1,7%) και σε 241 στην ομάδα της βαρφαρίνης (2,2 %), $p < 0.001$ για μη κατωτερότητα της ριβαροξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης. Επιπλέον, μείζονες και μη αιμορραγίες εμφάνισαν 1475 άτομα στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (14,9 %), έναντι 1449 στην ομάδα της βαρφαρίνης (14,5 %, $p = 0.44$), με στατιστικά σημαντικές μειώσεις να εμφανίζονται στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης στις ενδοκράνιες αιμορραγίες (0,5 % έναντι 0,7 %, $p=0.02$) και στις θανάσιμες αιμορραγίες (0,2 % έναντι 0,5 % , $p=0.003$). Συμπερασματικά, η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών, ενώ εμφάνισε λιγότερες ενδοκράνιες και θανάσιμες αιμορραγίες.²³

Σε ανάλυση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη που συμμετείχαν στην ROCKET AF (συνολικά 5695 ασθενείς) βρέθηκε ότι αυτοί ήταν κατά μέσο όρο νεότεροι των υπολοίπων ασθενών, ήταν περισσότεροι οι παχύσαρκοι, εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά είχαν περίπου το ίδιο CHADS VAS score με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες. Η ομάδα των ασθενών με ΣΔ και κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβε ριβαροξαμπάνη εμφάνισε ΑΕΕ και συστηματικές εμβολές σε μικρότερα ποσοστά από την βαρφαρίνη (1,7 % έναντι 2,1 %) χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι ενδοεγκεφαλικές και οι μείζονες αιμορραγίες ήταν και πάλι λιγότερες στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (0,5 % έναντι 0,8% και 3,8 % έναντι 3,9 %) αλλά σε αυτή την κατηγορία των ασθενών οι διαφορές με την βαρφαρίνη δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Στη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 συγκρίθηκε η ενδοξαμπάνη (60 mg και 30 mg) με την βαρφαρίνη σε 21105 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (μέσος χρόνος παρακολούθησης 2,8 χρόνια). Οι 7619 συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν ΣΔ. Το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η εμφάνιση ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής, ενώ το πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας.

Το πρωτογενές τελικό σημείο αποτελεσματικότητας εμφανίστηκε σε 1,5 % με την βαρφαρίνη, έναντι 1,18 % με την υψηλή δόση της ενδοξαμπάνης ($p < 0.001$ για μη κατωτερότητα), και 1,61% για την χαμηλή δόση της ($p = 0.005$ για μη

κατωτερότητα). Επιπρόσθετα, οι μείζονες αιμορραγίες ήταν 3,43 % με την βαρφαρίνη έναντι 2,75 % με την υψηλή δόση της ενδοξαμπάνης ($p < 0.001$), και 1.61 % με την χαμηλή δόση της ενδοξαμπάνης ($p < 0.001$). Παράλληλα, το ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια ήταν 3,17 % με την βαρφαρίνη έναντι 2,74 % με την υψηλή δόση ενδοξαμπάνης ($p = 0.01$), και 2,71% με την χαμηλή δόση ($p = 0.008$).²⁶

Συμπερασματικά, και οι δύο δόσεις της ενδοξαμπάνης δεν ήταν κατώτερες της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής, και εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 7619 ασθενείς με ΣΔ.

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται με την ηλικία. Οι μεγαλύτεροι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως επίσης και περισσότερες αιμορραγίες από την αντιθρομβωτική αγωγή. Στη μελέτη AVERROES συγκρίθηκε η αντιπηκτική αγωγή, και πιο συγκεκριμένα η απιξαμπάνη, με την ασπιρίνη σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών και ≥ 85 ετών) με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι δεν μπορούσαν να λάβουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 5599 ασθενείς εκ των οποίων οι 1097 (19,6 %) είχαν ΣΔ και το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής. Από το σύνολο των ασθενών οι 1898 ήταν ≥ 75 ετών, και 366 ≥ 85 ετών. Στην AVERROES συγκρίθηκαν λοιπόν η απιξαμπάνη με την ασπιρίνη στους ανωτέρω ασθενείς και παρακολουθήθηκαν συνολικά για 1,1 έτη.²⁴

Το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης εμφανίστηκε σε στατιστικά λιγότερους ασθενείς στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής, και πιο συγκεκριμένα στο 4,2 % των ασθενών στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σχέση με 6,4 % στην ομάδα της ασπιρίνης. Αντίστοιχα και τα ισχαιμικά ΑΕΕ εμφανίστηκαν σε λιγότερους ασθενείς (1,1 % έναντι 3 %). Οι ενδοεγκεφαλικές (0,4 % σε κάθε μία ομάδα) και οι μείζονες αιμορραγίες (1,4 % έναντι 1,2 %) δεν διέφεραν στις 2 ομάδες. Συμπερασματικά, η απιξαμπάνη εμφάνισε λιγότερα ΑΕΕ και συστηματικές εμβολές από την ασπιρίνη με ίδια ποσοστά αιμορραγιών ειδικά σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.²⁴

3.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Συνοπτικά τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών μπορούν να διακριθούν βάσει του περιεχομένου τους σε πίνακες. Αρχικά, ταξινομήθηκαν οι μελέτες που αναφέρονταν στην πρωτογενή πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη, δηλαδή οι μελέτες ASCEND, και THEMIS.

Πίνακας 1 : Πρωτογενής πρόληψη στον Σακχαρώδη διαβήτη

ΚΑΝ : καρδιαγγειακή νόσος, ΣΝ : στεφανιαία νόσος

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΠΟΛΥΤΟ ΟΦΕΛΟΣ	ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΣΧΟΛΙΑ
ASCEND	15480 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΧΩΡΙΣ ΚΑΝ	ΟΕΜ, ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ Ή ΠΑΡΟΔΙΚΟ, ΘΑΝΑΤΟΣ ΑΠΟ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	7,4 ΧΡΟΝΙΑ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ: 8.5 % PLACEBO: 9.6 % HR 0.88 (0.79-0.97), P = 0.01	ΑΣΠΙΡΙΝΗ: 4.1 % PLACEBO: 3.2% HR 1.29 (1.09-1.52), P = 0.003	NNT/NNH : 0.81 (ΥΠΕΡΤΕΡΕΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ)
THEMIS	19220 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ, ≥ 50 ΕΤΩΝ, ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΝ (ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΟΕΜ Ή ΑΕΕ) ΕΛΛΑΒΑΝ ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ Ή PLACEBO – ΚΑΙ ΟΙ 2 ΛΑΜΒΑΝΑΝ ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΑΕΕ, ΟΕΜ ΚΑΙ ΚΑΝ	3,3 ΧΡΟΝΙΑ	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ: 7.7 % PLACEBO: 8.5 % HR 0.9 (0.81 - 0.99), P = 0.04	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ: 2.2 % PLACEBO: 1 % HR 2.32 (1.82 – 2.94), P < 0.001	NNT/NNH : 1.48 (ΔΕΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ – ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗΣ)

Εκτός από την πρωτογενή πρόληψη, καθοριστική είναι η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής για την δευτερογενή πρόληψη των ασθενών με ΣΔ μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Συνοπτικά παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα όλες οι σχετικές μελέτες που αναλύθηκαν.

Πίνακας 2: Δευτερογενής πρόληψη στους ασθενείς με ΣΔ μετά από ΟΣΣ.

ΓΕΣ : Γαστρεντερικό Σύστημα

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	CONTROL	ΔΙΑΒΗΤΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΑΠΟΛΥΤΟ ΟΦΕΛΟΣ	ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΚΙΝΔΥΜΟΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ
CAPRIE RCT 1 : 1	19185 ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ (1 ΕΒΔΟΜΑΔΑ – 6 ΜΗΝΕΣ), ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΟΕΜ (35 ΗΜΕΡΕΣ), Ή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΝ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75MG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 325 MG	20 % ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	1-3 ΧΡΟΝΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ	5,32 % ΕΝΑΝΤΙ 5,83 %, RRR 8.7 % (0.3-16.5%), p = 0.043	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΓΕΣ 1,99 ΕΝΑΝΤΙ 2,66 %, P <0.002
DAPT RCT 1 : 1	9961 ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ DAPT ΓΙΑ 12 ΜΗΝΕΣ	ΘΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗ (ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 65 % Ή ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ 35 %)	PLACEBO	30 % ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	18 ΜΗΝΕΣ	1.) ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΟΥ STENT 2.) ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE)	1.) ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΟΥ STENT 0.4 % ΕΝΑΝΤΙ 1,4 %, HR 0.29 (0.17 – 0.48), P < 0.001 2.) MACCE 4.3 % ΕΝΑΝΤΙ 5,9% HR 0.71 (0.59-0.85), P=<0.001	ΜΕΤΡΙΟΥ-ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ : 2.5 % ΕΝΑΝΤΙ 1,6 % , P = 0.001
TWILIGHT ACS 1:1	9006 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΠΡΟ 3ΜΗΝΟΥ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ DAPT (ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ)	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ ΚΑΙ PLACEBO	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ ΚΑΙ ΑΣΠΙΡΙΝΗ	33% ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	12 ΜΗΝΕΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ (BARC ΤΥΠΟΥ 2,3 ΚΑΙ 5)	ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NSTEMI: 3.6% ΕΝΑΝΤΙ 7,6%, HR 0.47 (0.36-0.61), P<0.001 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΝ: 4.8% ΕΝΑΝΤΙ 6,2%, HR 0.76 (0.54-1.06), P = 0.11	
PEGASUS-TIMI 54 RCT 1:1	21162 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΕΜ 1-3 ΧΡΟΝΙΑ ΝΩΡΙΤΕΡΑ	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ 90 MG ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ 60 MG	PLACEBO	32 % ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	33 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ	7,85 % ΕΝΑΝΤΙ 9,04% HR 0.85 (0.76-0.96),P=0.008 7.77% ΕΝΑΝΤΙ 9,04% HR 0.84 (0.74-0.95), P=0.004	TIMI MEIZONΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ 2,6% ΕΝΑΝΤΙ 1,06%, P <0.001 TIMI MEIZONΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ 2,3% ΕΝΑΝΤΙ 1,06%, P<0.001
COMPASS RCT 1:1:1	27395 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΝ, ΠΑΝ Ή ΚΑΙ ΤΑ 2	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙΝΗ 2,5 MG ΚΑΙ ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 MG	38 % ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	23 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ	4,1% ΕΝΑΝΤΙ 5,4% HR 0.76 (0.66-0.86),P<0.001	ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ 1% ΕΝΑΝΤΙ 0,5%,ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ 3,1% ΕΝΑΝΤΙ 1,9% HR 1.70 (1.40-2.05),P<0.001

		ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙ- ΝΗ 5 ΜG					4.9% ΕΝΑΝΤΙ 5.4% HR 0.9 (0.79- 1.03),P=0.12	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ 2,8% ΕΝΑΝΤΙ 1,9% HR 1.51 (1.25-1.84) P<0.001
--	--	-------------------------	--	--	--	--	--	--

Η περιφερική αρτηριακή νόσος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές του ΣΔ. Παρακάτω παρατίθενται συγκεντρωτικά όλες οι κλινικές μελέτες που αναλύθηκαν τα αποτελέσματά τους σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ και ΠΑΝ.

Πίνακας 3 : Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ και ΠΑΝ.

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	CONTROL	ΔΙΑΒΗΤΗΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΑΠΟΛΥΤΟ ΟΦΕΛΟΣ	ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
POPADAD	1276 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ 1 ^η 2, ΚΝΗΜΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΔΕΙΚΤΗ $\leq 0,99$, ΚΑΝΕΝΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΠΑΝ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 ΜG ± ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	PLACEBO ± ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	100%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 6,7 ΧΡΟΝΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE) Ή ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΣΤΡΑΓΑΛΟ ΛΟΓΩ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ	18,2% ΕΝΑΝΤΙ 18,3% HR 0.98 (0.76-1.26), P= 0.86	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΓΕΣ 4,4 % ΕΝΑΝΤΙ 4,9 % HR 0.9 (0.53-1.52) P=0.69
CAPRIE	6452 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΝ ΚΑΙ ΚΝΗΜΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΔΕΙΚΤΗ $\leq 0,85$, Ή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΝ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟ Ή ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 325 ΜG	21%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 1,9 ΧΡΟΝΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE)	3,71% ΕΝΑΝΤΙ 4,86% ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ, RR 23.8% (8.9-36.2), P=0.0028	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΓΕΣ 1,99% ΕΝΑΝΤΙ 2,66 %, P<0.002
EUCLID	13885 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΝ ΚΑΙ ΚΝΗΜΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΔΕΙΚΤΗ $\leq 0,8$ Ή ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ >30 ΗΜΕΡΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ 90 ΜG	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG	38%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 30 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE) ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	10,8% ΕΝΑΝΤΙ 10,6% HR 1.02 (0.92-1.13), P=0.65 12.2% ΕΝΑΝΤΙ 12,8% HR 0.95 (0.87-1.05), P=0.3	ΜΕΙΖΟΝΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΙΜΙ 1.6% ΕΝΑΝΤΙ 1.6% HR 1.1 (0.84-1.43) P=0.49
CHARISMA	3096 ΑΣΘΕΝΕΙΣ, 2838 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΜΕ ΠΑΝ ΚΑΙ ΚΝΗΜΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΔΕΙΚΤΗ $\leq 0,85$, Ή ΜΕ ΠΑΝ ΚΑΙ ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟ Ή ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΔΑΡΤ (ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ)	ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΡΑΡΕΒΟ	36%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 28 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE)	7,6% ΕΝΑΝΤΙ 8,9% HR 0.85 (0.66-1.08), P=0.183	ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 1,7% ΕΝΑΝΤΙ 1,7% HR 0.97 (0.56-1.66),P=0.9 ΕΛΛΑΣΟΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 34,4% ΕΝΑΝΤΙ 20,8% HR 1.99

	ΚΑΙ 258 ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΜΕ ΚΝΗΜΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΔΕΙΚΤΗ <0,9							(1.69-2.34), P<0.001
COMPASS	4129 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΝ, 1422 ΜΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΝ, 1919 ΜΕ ΝΟΣΟ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 2,5 ΜG X 2 + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 MG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 MG + PLACEBO	44%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 21 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑ- ΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE) ΜΕΙΖΟΝ ΔΥΣΜΕΝΕΣ ΕΠΙΣΟΔΙΟ ΣΤΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ (ΟΞΕΙΑ/ΧΡΟΝΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑ, ΑΚΡΩΤΗΡΙΑ- ΣΜΟΣ)	5% ENANTI 7 % HR 0.72 (0.57-0.9), P=0.005 1.2% ENANTI 2,2% HR 0.54 (0.35-0.84), P=0.005	ΜΕΙΖΟΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 3,1% ENANTI 1,9% HR 1.61 (1.12-2.31), P=0.009
VOYAGER- PAD	6564 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 2,5 ΜG X 2 + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 MG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 100 MG + PLACEBO	40%	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ 28 ΜΗΝΕΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑ- ΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΟΕΜ Ή ΑΕΕ (MACCE) ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ Ή ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟΣ	15,5% ENANTI 17.8% HR 0.85 (0.76- 0.96)	ΜΕΙΖΟΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 1,9% ENANTI 1,35% HR 1.43 (0.97-2.1), P=0.07

Εκτός των ανωτέρω, καίριο ρόλο διαδραματίζει η αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με ΣΔ και ΑΕΕ. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα των μελετών που αναλύθηκαν καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4 : Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ και μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ.

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	CONTROL	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΝΘΕΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΗΜΕΙΟ (ΑΕΕ, ΟΕΜ, Ή ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ)	ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ	ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΜΕΙΖΟΝΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ
CHANCE	5170 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΑΣΣΟΝ ΑΕΕ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΑΕΕ ΤΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ 24 ΩΡΕΣ, 21.1% ΜΕ ΣΔ	ΦΟΡΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 300 MG ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ 75 MG ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ 2-90 + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 75-300 MG ΑΠΟ ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ 2-21	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 MG ΑΠΟ ΗΜΕΡΑ 1-90	90 ΗΜΕΡΕΣ	8,4 % ENANTI 11,9% HR 0.69 (0.58-0.82)	7.9% ENANTI 11,4% HR 0.67 (0.56-0.81)	0.3% ENANTI 0.3% HR 1.01 (0.38-2.7)	ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 0,2% ENANTI 0,2% HR 0.94 (0.24-3.79) ΜΕΤΡΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 0.1% - 0.2% HR 0.73 (0.16-3.26)

POINT	4881 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΑΣΣΟΝ ΑΕΕ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΑΕΕ ΤΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥ- ΜΕΝΕΣ 12 ΩΡΕΣ, 27,5% ΜΕ ΣΔ	ΦΟΡΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 600 ΜG ΚΑΙ ΕΠΕΙΤΑ 75 ΜG/ΗΜΕΡΑ ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ 2-90 ΑΣΠΙΡΙΝΗ 50- 325 ΜG ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ 2-21	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 50- 325 ΜG ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ 1-90	90 ΗΜΕΡΕΣ	5% ENANTI 6,5% HR 0.75 (0.59-0.95)	4.6% ENANTI 6.3% HR 0.72 (0.56-0.92)	0.2% ENANTI 0.1% HR 1.68 (0.4-7.03)	0.9% ENANTI 0.4% HR 2.32 (1.1-4.87)
THALES	11016 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΑΦΡΥ- ΜΕΤΡΙΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΑΕΕ < 24 ΩΡΩΝ, 28,6 % ΜΕ ΣΔ	ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ + ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ	30 ΗΜΕΡΕΣ	5,5 % ENANTI 6,6% HR 0.83 (0.71- 0.96)	5% ENANTI 6.3% HR 0.79 (0.68-0.93)	0.4% ENANTI 0.1% HR 3.33 (1.34-8.28)	0.5% ENANTI 0.1% HR 3.99 (1.74-9.14)
CAPRIE	6431 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΑΕΕ, 25% ΜΕ ΣΔ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 325 ΜG	1.9 ΧΡΟΝΙΑ	7,15% ENANTI 7,71% HR 0.91 (0.81- 1.06)	5.2% ENANTI 5.7%	ΔΕΝ ΔΗΜΟ- ΣΙΕΥΤΗΚΕ	ΔΕΝ ΔΗΜΟ- ΣΙΕΥΤΗΚΕ
ESPRIT	2739 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΕΛΑΦΡΥ ΑΕΕ Ή ΠΑΡΟΔΙΚΟ, 18,7% ΜΕ ΣΔ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ 200 ΜG X 2 + ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ	3,5 ΧΡΟΝΙΑ	3,3% ENANTI 4,3% HR 0.78 (0.63-0.97)	2.1% ENANTI 2,6% HR 0.84 (0.64-1.1)	0.8% ENANTI 1,5%	2,5% ENANTI 3,9%
PRoFESS	20332 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΑΕΕ (ΕΝΤΟΣ 90 ΗΜΕΡΩΝ), 28% ΜΕ ΣΔ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ 200 ΜG X 2 + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 25 ΜG X 2	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG	2.5 ΧΡΟΝΙΑ	13,1% ENANTI 13,1% HRH 0.99 (0.92-1.07)	7.7% ENANTI 7,9% HR 0.97 (0.88-1.7)	1.4% ENANTI 1% HR 1,42 (1,11- 1,83)	4,1% ENANTI 3,6% HR 1.15 (1.00-1.32)
MATCH	7599 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΑΕΕ/ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΑΕΕ (ΕΝΤΟΣ 3 ΜΗΝΩΝ) ΚΑΙ >1 ΠΑΡΑΓΟ-	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 75 ΜG	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 ΜG	1.5 ΧΡΟΝΙΑ	16% ENANTI 17% HR 0.94 (0.84-1.05)	8% ENANTI 9% HR 0.93 (0.8-1.09)	1.1% ENANTI 0,7%	1,9% ENANTI 0,6% (P < 0.001)

	ΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, 68% ΜΕ ΣΔ							
CHARISMA	15603 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟ- ΝΤΕΣ ΑΘΗΡΩ- ΜΑΤΩΣΗΣ, ΚΑΝ, ΑΕΕ Ή ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΑΕΕ ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΗΓΟΥ- ΜΕΝΩΝ 5 ΕΤΩΝ, 42,7 % ΜΕ ΣΔ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 MG + ΑΣΠΙΡΙΝΗ	ΑΣΠΙΡΙΝΗ	2,3 ΧΡΟΝΙΑ	6,8% ENANTI 7,3% HR 0.93 (0.83-1.05)	1.7% ENANTI 2,1% HR 0.81 (0.64-1.02)	0.3 % ENANTI 0,3 % HR 0.96 (0.56-1.65)	2.1% ENANTI 1,3% HR 1.62 (1.27-2.08)
SPS3	3020 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩ- ΜΑΤΙΚΟ ΚΕΝΟΤΟ- ΠΙΩΔΕΣ ΑΕΕ ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΗΓΟΥ- ΜΕΝΩΝ 6 ΜΗΝΩΝ, 36,5 % ΜΕ ΣΔ	ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ 75 MG + ΑΣΠΙΡΙΝΗ 325 MG	ΑΣΠΙΡΙΝΗ 325 MG	3.4 ΧΡΟΝΙΑ	3,1% ENANTI 3,4% HR 0.89 (0.72-1.11)	2% ENANTI 2,4% HR 0.82 (0.63- 1.09)	0.4% ENANTI 0,3% HR 1.65 (0.83-3.31)	2.1% ENANTI 1,1% HR 1.97 (1.41-2.71)

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHADS VAS ≥ 1 για άνδρες και ≥ 2 για γυναίκες, θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και εμβολών. Στους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να προτιμώνται τα NOAC από τους αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Πίνακας 5 : Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.

ΚΜ : κολπική μαρμαρυγή

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	CONTROL	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΕΕ Ή ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ	ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ	ΕΝΔΟΕΓΚΕ-ΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ
ARISTOTLE	18201 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ ΚΑΙ CHADSVAS >1 (25% ΜΕ ΣΔ)	ΑΠΙΞΑΜΠΙΑΝΗ 5 MG ΑΠΙΞΑΜΠΙΑΝΗ 2,5 MG	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (ΣΤΟΧΟΣ INR 2-3)	2 ΧΡΟΝΙΑ	1,27% ENANTI 1,6% HR 0.79 (0.66-0.95)	0.97% ENANTI 1,05% HR 0.92 (0.74-1.13)	0.33% ENANTI 0,8% HR 0.42 (0.3-0.58)	2.13% ENANTI 3,09% HR 0.69 (0.6-0.8)

ARISTOTLE (ΥΠΟΚΑΤΗ- ΓΟΡΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ)	4547 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ, ΚΜ ΚΑΙ CHADS>1 ΜΕ ΣΔ)	ΑΠΙΞΑΜΠΙΑΝΗ 5 MG ΑΠΙΞΑΜΠΙΑΝΗ 2,5 MG	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (ΣΤΟΧΟΣ INR 2-3)	2 ΧΡΟΝΙΑ	1,39% ENANTI 1,86% HR 0.75 (0.53-1.05)	ΔΕΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΤΗ- ΚΕ	0.34% ENANTI 0,7% HR 0.49 (0.25-0.95)	3,01% ENANTI 3,13% HR 0.96 (0.74-1.25)
RE-LY	18113 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ ΚΑΙ CHADS >1 Ή CHADSVAS >2 ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ, >3 ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ (23,3% ΜΕ ΣΔ)	ΔΑΜΠΠΓΚΑ- ΤΡΑΝΗ 110 MG ΔΑΜΠΠΓΚΑ- ΤΡΑΝΗ 150 MG	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΜΕ INR 2-3	2 ΧΡΟΝΙΑ	1,53% ENANTI 1,69% HR 0.91 (0.74-1.11) 1.11% ENANTI 1,69% HR 0.66 (0.53-0.82)	1.34% ENANTI 1,2% HR 1.11 (0.89-1.4) 0.92% ENANTI 1,2% HR 0.76 (0.6-0.98)	0.23% ENANTI 0,74% HR 0.31 (0.2- 0.47) 0.3% ENANTI 0,74% HR 0.4 (0.27-0.6)	2.71% ENANTI 3,36% HR 0.8 (0.69-0.93) 3.11% ENANTI 3,36% HR 0.93 (0.81-1.07)
RE-LY (ΥΠΟΚΑΤΗ- ΓΟΡΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ)	4221 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ, ΚΜ ΚΑΙ CHADS >1 Ή CHADSVAS >2 ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ, >3 ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΔΑΜΠΠΓΚΑ- ΤΡΑΝΗ 110 MG ΔΑΜΠΠΓΚΑ- ΤΡΑΝΗ 150 MG	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΜΕ INR 2-3	2 ΧΡΟΝΙΑ	1,76% ENANTI 2,35% HR 0.74 (0.51-1.07) 1.46% ENANTI 2,35% HR 0.61 (0.41-0.91)	1.62% ENANTI 1,65% HR .97 (0.64-1.4) 1.28% ENANTI 1,65% HR 0.76 (0.49-1.19)	0.22% ENANTI 0,81% HR 0.26 (0.11- 0.65) 0.47% ENANTI 0,81% HR 0.58 (0.29-1.16)	3.81% ENANTI 4,19% HR 0.91 (0.7-1.19) 4.66% ENANTI 4,19% HR 1.12 (0.87-1.44)
ROCKET AF	14264 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ ΚΑΙ CHADS >2 (39.9 % ΜΕ ΣΔ)	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 20 MG (15 MG ΣΕ ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ 30-49 ML/MIN)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΜΕ INR 2-3	1.9 ΧΡΟΝΙΑ	1,7% ENANTI 2,2% HR 0.79 (0.66-0.96)	2.11% ENANTI 2,27% HR 0.94 (0.75-1.17)	0.8% ENANTI 1,2% HR 0.67 (0.47-0.93)	5.6% ENANTI 5,4% HR 1.04 (0.9-1.2)
ROCKET AF (ΥΠΟΚΑΤΗ- ΓΟΡΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ)	5695 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ, ΚΜ ΚΑΙ CHADS >2	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 20 MG (15 MG ΣΕ ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ 30-49 ML/MIN)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΜΕ INR 2-3	1.9 ΧΡΟΝΙΑ	1,7% ENANTI 2,1% HR 0.82 (0.63-1.08)	1.35% ENANTI 1,45% HR 0.94 (0.69-1.3)	0.5% ENANTI 0,8% HR 0.62 (0.36-1.05)	3.8% ENANTI 3,9% HR 1 (0.81-1.24)
ENGAGE AF-TIMI 48	21105 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ ΚΑΙ CHADS>2 (36.1% ΜΕ ΣΔ)	ΕΝΔΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 30 MG ΕΝΔΟΞΑΜΠΙΑ- ΝΗ 60 MG	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ ΜΕ INR 2-3	2.8 ΧΡΟΝΙΑ	1,61% ENANTI 1,5% HR 1.07 (0.87-1.31) 1.18% ENANTI 1,5% HR 0.79 (0.63-0.99)	1.77% ENANTI 1.25 % HR 1.41 (1.19-1.67) 1.25% ENANTI 1,25% HR 1 (0.83-1.19)	0.26% ENANTI 0,85% HR 0.3 (0.21-0.43) 0.39% ENANTI 0,85% HR 0.47 (0.34- 0.63)	1.61% ENANTI 3,43% HR 0.47 (0.41-0.55) 2.75% ENANTI 3,43% HR 0.8 (0.71-0.91)
AVERROES	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ, CHADS >1, ΠΟΥ ΔΕΝ	ΑΠΙΞΑΜΠΙΑΝΗ 5 MG X 2	ΑΣΠΙΡΙΝΗ	1,1 ΧΡΟΝΙΑ	4,2% ENANTI 6,4% HR 0.66 (0.53-0.83)	1.1 % ENANTI 3 % HR 0.37 (0.25-0.35)	0.4% ENANTI 0,4% HR 0.85 (0.38-1.9)	1.4% ENANTI 1,2% HR 1.13 (0.74-1.75)

	ΜΠΟΡΟΥΣΑΝ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ VKA (19.6% ΜΕ ΣΔ)	ΑΠΕΑΜΠΙΑΝΗ 2,5 MG X 2						
--	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί από μόνος του έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη εξετάστηκε σε πολλές μελέτες, όπως στην JPAD όπου χορηγήθηκε ασπιρίνη σε χαμηλή δόση έναντι placebo σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.²⁷ Σε αντίθεση με την ASCEND, δεν υπήρξε στην μελέτη αυτή μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων με την χορήγηση ασπιρίνης, αλλά ούτε και διαφορά στην εμφάνιση αιμορραγιών. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις 2 μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί στον μικρό αριθμό ασθενών της μελέτης JPAD²⁷ (2539 ασθενείς) σε σχέση με την ASCEND (15480). Η χορήγηση ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με πολύ μεγάλο θρομβωτικό κίνδυνο που παράλληλα δεν διατρέχουν αυξημένη πιθανότητα για αιμορραγία.

Αντίθετα, η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής είναι επιβεβλημένη για την δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες μετά από ένα ΟΣΣ, και στη συνέχεια μονή εφόρου ζωής. Ανάλογα όμως με τον θρομβωτικό ή τον αιμορραγικό κίνδυνο η χορήγηση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής μπορεί να παραταθεί μετά τον 1 χρόνο ή να διακοπεί νωρίτερα. Εκτός λοιπόν των καθιερωμένων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα άλλων αντιθρομβωτικών φαρμάκων για την δευτερογενή πρόληψη στον ΣΔ. Στη μελέτη TRA 2P-TIMI 50, όπου συμμετείχαν 26449 ασθενείς, εκ των οποίων το 25% είχε ΣΔ, εξετάστηκε αν το voraparaxar, ένας εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων PAR-1 των αιμοπεταλίων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ιστορικό OEM, PAN, ή ΑΕΕ.²⁸ Παρόλο που υπήρξε μείωση του σύνθετου πρωτογενούς τελικού σημείου εμφάνισης OEM, ΑΕΕ, και καρδιαγγειακού θανάτου, το voraparaxar δεν καθιερώθηκε ως βασική θεραπεία για την δευτερογενή πρόληψη εξαιτίας της αύξησης των μέτριων και σοβαρών αιμορραγιών.²⁸ Μάλιστα, η μελέτη σταμάτησε πρόωρα στα 2 έτη λόγω εμφάνισης ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Έτσι μετά από κάποιο ΟΣΣ έχει καθιερωθεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες, ενώ όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία μπορεί να διακοπεί στους 3 μήνες και να συνεχιστεί η χορήγηση μόνο τικαγρελόρης με την ίδια αποτελεσματικότητα όπως έγινε στην TWIGHT ACS. Μετά τον 1 χρόνο, μπορεί να δοθεί μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή στους ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να συνεχιστεί η DAPT (ασπιρίνη και χαμηλή δόση τικαγρελόρης όπως έγινε στην PEGASUS – TIMI 54) ή να δοθεί ασπιρίνη και η χαμηλή δόση της ριβαροξαμπάνης, όπως έγινε στην κλινική μελέτη COMPASS.

Στην μελέτη CAPRIE αποδείχτηκε η ανωτερότητα της κλοπιδογρέλης έναντι

της ασπιρίνης, αφού μείωσε το σύνθετο πρωτογενές σημείο μη θανατηφόρου ΑΕΕ ή OEM, και θανάτου από αγγειακά αίτια, και θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη μελέτη όμως SOCRATES εξετάστηκε η χορήγηση τικαγρελόρης σε ασθενείς με πρόσφατο ελάσσον ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ σε σχέση με την κλασική θεραπεία με ασπιρίνη.²⁹ Στην SOCRATES δεν υπήρξε διαφορά στο σύνθετο πρωτογενές αγγειακό σημείο (ΑΕΕ, OEM, ή καρδιαγγειακός θάνατος), αλλά ούτε και στην επανεμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού. Αντίστοιχα, τα ποσοστά αιμορραγιών ήταν ίδια και στις 2 ομάδες και αποδείχτηκε ότι δεν θα πρέπει να προτιμάται η χορήγηση τικαγρελόρης σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ.

Στη μελέτη CASPAR (38% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη) συγκρίθηκε ο συνδυασμός της DAPT (ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη) με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με επαναγγείωση στα κάτω άκρα.³⁰ Συνολικά δεν κατάφερε ο ανωτέρω συνδυασμός να μειώσει τα συστηματικά συμβάντα ή τα συμβάντα στα κάτω άκρα, εκτός από μία μείωση στις αποφράξεις των προσθετικών μοσχευμάτων, ενώ αυξήθηκαν και οι αιμορραγίες.³⁰ Αντίθετα, ο συνδυασμός της ασπιρίνης με την χαμηλή δόση της ριβαροξαμπάνης θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων και σε επαναγγείωση, αφού όπως αποδείχτηκε από την COMPASS μείωσε το σύνθετο τελικό σημείο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, OEM ή ΑΕΕ, αλλά και τα μείζονα δυσμενή συμβάντα στα κάτω άκρα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης, όπως αποδεικνύεται από όλες τις ανωτέρω κλινικές μελέτες, αποτελεί έναν από του σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Η χορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων τόσο για την πρωτογενή όσο και για την δευτερογενή πρόληψη διαδραματίζει καίριο ρόλο στην προφύλαξη από κάποιο καινούργιο επεισόδιο σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς ιστορικό θρομβωτικού επεισοδίου δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ρουτίνα η ασπιρίνη όπως αποδείχτηκε από την ASCEND. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει στατιστικά τα αγγειακά συμβάντα, αλλά προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες, και ίσως πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση της μόνο σε ορισμένους ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και χαμηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Επίσης, η μελέτη THEMIS έδειξε ότι θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση τικαγρελόρης με ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔ και σταθερή στεφανιαία νόσο που δεν έχουν υποστεί OEM και να αντιμετωπίζονται αυτοί οι ασθενείς με μονοθεραπεία με ASA. Η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συνδέθηκε με την εμφάνιση περισσότερων μείζονων και ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών.

Επιπρόσθετα, η αντιθρομβωτική αγωγή με την χρήση κυρίως των αντιαιμοπεταλιακών χρησιμοποιείται για την δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ και στεφανιαία νόσο. Αρχικά, από την μελέτη CAPRIE αποδείχτηκε η σημαντικότητα της κλοπιδογρέλης για την δευτερογενή πρόληψη στους ανωτέρω ασθενείς. Στη μελέτη αυτή όχι μόνο ήταν ανώτερη της ασπιρίνης αφού εμφανίστηκαν στην ομάδα της λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάντα, αλλά παράλληλα εμφανίστηκαν

και λιγότερες αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος. Τα μεγαλύτερα οφέλη όμως της κλοπιδογρέλης οφείλονταν σε λιγότερα συμβάντα περιφερικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ και στεφανιαία νόσο, όπου και θα πρέπει να προτιμάται έναντι της ασπιρίνης.

Εκτός των ανωτέρω, αποδείχτηκε από την μελέτη DAPT ότι δεν πρέπει να προτιμάται η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέρα των 12 μηνών μετά από πετυχημένη PCI διότι σε σακχαρώδη διαβητικούς ασθενείς δεν μειώθηκαν τα καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά συμβάντα, ενώ παράλληλα εμφανίστηκαν περισσότερες αιμορραγίες. Επιπλέον, όπως αποδείχτηκε από την μελέτη COMPASS θα πρέπει να προτιμάται η χορήγηση του συνδυασμού ASA 100 mg με την χαμηλή δόση της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg x 2 σε ασθενείς με ΣΔ και σταθερή ΣΝ, ΠΑΝ ή συνδυασμό τους. Τα οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μεγαλύτερα από τον γενικό πληθυσμό (μείωση OEM, ΑΕΕ, και καρδιαγγειακού θανάτου), και παρόλο που υπήρξε αύξηση των αιμορραγιών δεν υπήρξε διαφορά στις θανάσιμες και ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της TWILIGHT-ACS, σε ασθενείς με ΣΔ και NSTEMI έμφραγμα με πετυχημένη PCI μπορεί να χορηγηθεί μετά τους 3 μήνες DAPT (ASA με τικαγρελόρη) μονοθεραπεία με τικαγρελόρη αφού όχι μόνο δεν αυξήθηκαν τα ισχαιμικά επεισόδια, αλλά και οι αιμορραγίες ήταν στατιστικά λιγότερες. Αντίθετα, σε περίπτωση που ο θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να παραταθεί η χορήγηση της DAPT (ASA και τικαγρελόρη 60mg x 2) για πάνω από 12 μήνες μετά την PCI σε ασθενείς με ΣΔ, αφού σύμφωνα με τα αποτελέσματα της PEGASUS-TIMI 54 θα υπάρξουν στατιστικά λιγότερα ισχαιμικά συμβάντα σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που μπορεί να εμφανιστούν περισσότερες αιμορραγίες στους ασθενείς με παράταση της DAPT, δεν αυξάνονται οι θανάσιμες και οι ενδοεγκεφαλικές όπως αποδείχτηκε από αυτή τη μελέτη. Ανακεφαλαιώνοντας, μετά από ΟΣΣ σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ θα πρέπει να χορηγηθεί DAPT για 12 μήνες. Στη συνέχεια δίδεται μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνήθως με ασπιρίνη, ενώ μπορεί να προτιμηθεί η κλοπιδογρέλη όταν συνυπάρχει ΠΑΝ. Σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο η DAPT (ASA και τικαγρελόρη) μπορεί να διακοπεί στους 3 μήνες και να συνεχιστεί η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη, χωρίς να αυξάνονται τα ισχαιμικά συμβάντα όπως φάνηκε στην TWILIGHT ACS. Αντίθετα, όταν υπερτερεί κατά πολύ ο θρομβωτικός κίνδυνος σε ασθενείς που ανέχθηκαν την DAPT για 12 μήνες χωρίς να εμφανιστούν επιπλοκές, μπορεί να συνεχιστεί η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ASA και χαμηλή δόση τικαγρελόρης (PEGASUS TIMI-54) ή με ASA και χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (COMPASS).

Εκτός από την στεφανιαία νόσο, η ΠΑΝ αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές του ΣΔ. Σε αυτούς τους ασθενείς όπως αποδείχτηκε από την POPADAD δεν θα πρέπει να χορηγείται ASA εφόσον είναι ασυμπτωματικοί διότι δεν εμφανίστηκε κανένα όφελος από την χορήγηση της. Αντίθετα, σε συμπτωματικούς σακχαρώδη διαβητικούς ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως στην CAPRIE, θα πρέπει να χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη διότι αποδείχτηκε ανώτερη της ασπιρίνης σε αυτούς του ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης φάνηκε και στην μελέτη EUCLID όπου συγκρίθηκε με την τικαγρελόρη σε συμπτωματικούς ασθενείς με

ΠΑΝ. Οι 2 ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα, αλλά ούτε και στην εμφάνιση αιμορραγιών. Επιπλέον, όπως αποδείχτηκε και από την CHARISMA, δεν θα πρέπει να χορηγείται DAPT (ASA με κλοπιδογρέλη) για την αντιμετώπιση της ΠΑΝ σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Η χορήγηση της σε σχέση με την μονοθεραπεία με ASA δεν μείωσε τα ισχαιμικά συμβάντα, ενώ αύξησε τις αιμορραγίες. Παρόλα αυτά, η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ASA και ριβαροξαμπάνη 2,5 mg x 2 θα πρέπει να προτιμάται για την αντιμετώπιση ασθενών με ή χωρίς ΣΔ και ΠΑΝ με σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια λόγω των σημαντικά λιγότερων θρομβωτικών επεισοδίων όπως αποδείχτηκε από την COMPASS, που κατά κύριο λόγο οφείλονταν σε μείωση της επίπτωσης δυσμενών επιπλοκών στα κάτω άκρα. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην VOYAGER PAD όπου ο ανωτέρω αντιθρομβωτικός συνδυασμός με ASA και ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερος σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ που είχαν ΠΑΝ και επαναγγείωση στα κάτω άκρα. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν πολύ λιγότερες ισχαιμικές επιπλοκές χωρίς την αύξηση αιμορραγιών. Ανακεφαλαιώνοντας, σε ασθενείς με ΣΔ και ΠΑΝ δεν θα πρέπει να χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή εφόσον είναι ασυμπτωματικοί. Αντίθετα, σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών είναι αναγκαία, και θα πρέπει να προτιμάται η κλοπιδογρέλη. Τέλος, σε περιπτώσεις ασθενών με πολύ σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια ή επαναγγείωση μπορεί να προτιμηθεί ο συνδυασμός ASA με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg x 2 όπως αποδείχτηκε από την COMPASS και την VOYAGER PAD.

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μία από τις συχνότερες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Στη μελέτη CHANCE αποδείχτηκε ότι σε ασθενείς με ελάχιστον ισχαιμικό ή παροδικό ΑΕΕ θα πρέπει να χορηγείται DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 21 ημέρες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη λόγω μείωσης της επανεμφάνισης των ΑΕΕ, χωρίς να υπάρξει αύξηση των αιμορραγιών. Αντίθετα, η παρατεταμένη χορήγηση DAPT για 3 μήνες θα πρέπει να αποφεύγεται όπως φάνηκε στην POINT αφού παρότι μειώνει τα ισχαιμικά επεισόδια, εμφάνισε περισσότερες αιμορραγίες. Αντίστοιχα, ο συνδυασμός ασπιρίνης με τικαγρελόρη για 30 ημέρες μετά από ΑΕΕ θα πρέπει να αποφεύγεται επίσης γιατί παρότι μείωσε τους θανάτους και την επανεμφάνιση εγκεφαλικού, αύξησε σημαντικά τις σοβαρές αιμορραγίες όπως αποδείχτηκε από την THALES.

Εκτός των ανωτέρω μελετών, στη CAPRIE αποδείχτηκε ότι μετά την οξεία φάση ενός ΑΕΕ, σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, η κλοπιδογρέλη είναι ανώτερη της ασπιρίνης στην πρόληψη εμφάνισης ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων. Επίσης, στην ESPRIT ο συνδυασμός ASA με διπυριδαμόλη όχι μόνο ήταν ανώτερος της μονοθεραπείας με ασπιρίνη για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ, αλλά εμφανίστηκαν στην πρώτη ομάδα και λιγότερες αιμορραγίες. Από τις προηγούμενες μελέτες αποδείχτηκε η ανωτερότητα της κλοπιδογρέλης και του συνδυασμού ASA με διπυριδαμόλη έναντι της ασπιρίνης για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Όμως η μελέτη PROFESS σύγκρινε άμεσα την κλοπιδογρέλη με τον συνδυασμό ASA-διπυριδαμόλης σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ που είχαν υποστεί πρόσφατο ΑΕΕ. Παρόλο που η επανεμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν ίδια στις 2 ομάδες, ο συνδυασμός ASA-διπυριδαμόλης εμφάνισε περισσότερες μείζονες όπως και ενδοκράνιες αιμορραγίες. Επομένως αποδείχτηκε ότι και σε αυτή την περίπτωση

θα πρέπει να προτιμάται η κλοπιδογρέλη, αλλά ο συνδυασμός ASA-διπυριδαμόλης αποτελεί μία καλή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή.

Στη μελέτη CHARISMA αποδείχτηκε πως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ο συνδυασμός DAPT για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 2,3 χρόνια και ο συνδυασμός DAPT όχι μόνο δεν μείωσε τις ισχαιμικές αγγειακές επιπλοκές και την επανεμφάνιση ΑΕΕ σε σχέση με την ASA, αλλά αύξησε και τις μείζονες αιμορραγίες. Αντίστοιχα αποτελέσματα υπήρξαν και στη μελέτη MATCH που συγκρίθηκε και πάλι η DAPT (ASA και κλοπιδογρέλη) με την μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ. Οι ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό ή παροδικό ΑΕΕ παρακολουθήθηκαν για 1,5 χρόνο και δεν διέφεραν οι 2 ομάδες ως προς την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών επιπλοκών, ή την επανεμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ. Αντίθετα, αυξήθηκαν και εδώ οι απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Συμπερασματικά, δεν θα πρέπει να χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ και ιστορικό ισχαιμικού ή παροδικού εγκεφαλικού. Τέλος, όπως αποδείχτηκε από την SPS3 η DAPT δεν θα πρέπει να χορηγείται ούτε για την δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ που υπέστησαν συμπτωματικό κενотоπιώδες (lacuna) ΑΕΕ. Η χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σχέση με την ασπιρίνη όχι μόνο δεν μείωσε την επανεμφάνιση ΑΕΕ, αλλά αύξησε την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών και τους θανάτους. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔ και ελάχιστον ισχαιμικό ή παροδικό ΑΕΕ θα πρέπει να χορηγείται DAPT (ASA με κλοπιδογρέλη) για 21 ημέρες. Στη συνέχεια θα πρέπει να χορηγείται μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, ενώ και ο συνδυασμός ASA-διπυριδαμόλης αποτελεί μία ασφαλή και εναλλακτική επιλογή. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη χορήγηση DAPT, αφού όχι μόνο δεν είναι πιο αποτελεσματική, αλλά συνδέεται και με περισσότερες αιμορραγίες.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHADS-VAS ≥ 1 στους άνδρες και ≥ 2 στις γυναίκες θα πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής. Σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να προτιμώνται τα NOAC σε σχέση με τα VKA. Στη μελέτη ARISTOTLE (25% των ασθενών με ΣΔ), αλλά και στην υποανάλυση της για τους ασθενείς με ΣΔ, η χορήγηση απιξαμπάνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου ήταν ανώτερη από την βαρφαρίνη στην πρόληψη εμφάνισης ισχαιμικών, αιμορραγικών ΑΕΕ και εμβολών. Παράλληλα, εμφανίστηκαν και λιγότερες αιμορραγίες, και θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν και στη μελέτη RE-LY (23,3% των ασθενών με ΣΔ) όπως και στην υποανάλυση της για ασθενείς με ΣΔ. Η δόση της δαμπιγκατράνης 150 mg ήταν ανώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ με τα ίδια ποσοστά εμφάνισης αιμορραγίας, ενώ η δόση των 110 mg εμφάνισε την ίδια αποτελεσματικότητα στην μείωση εμφάνισης ΑΕΕ με λιγότερες όμως αιμορραγίες. Και σε αυτήν την περίπτωση τα NOAC αποδείχτηκαν ανώτερα από τα VKA. Επιπλέον στην μελέτη ROCKET AF συγκρίθηκε η ριβαροξαμπάνη με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ. Στη μελέτη αυτή το 39,9 % των ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη, και αποδείχτηκε ότι

όχι μόνο η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ και εμβολών, αλλά στην ομάδα της εμφανίστηκαν λιγότερες ενδοκράνιες και θανάσιμες αιμορραγίες. Ο συνολικός αριθμός όμως των αιμορραγιών δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες. Αντίστοιχα, αποτελέσματα υπήρχαν και στην υποανάλυση της ROCKET AF για τους ασθενείς με ΣΔ. Τέλος, από την ENGAGE AF- TIMI 48 (36,1% των ασθενών με ΣΔ) αποδείχτηκε ότι και η ενδοξαμπάνη στην υψηλή δόση των 60mg και στην χαμηλή δόση των 30 mg δεν ήταν κατώτερες της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ και εμβολών, ενώ εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔ και κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας τα NOAC είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά με την βαρφαρίνη στην πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και εμβολών, με εμφάνιση στατιστικά λιγότερων αιμορραγιών, και θα πρέπει να προτιμώνται από τα VKA.

Τέλος, στη μελέτη AVERROES (19,6% των ασθενών με ΣΔ) συγκρίθηκε η απιξαμπάνη με την ασπιρίνη στην πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ και εμβολών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν μπορούσαν να λάβουν VKA. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα ΑΕΕ και οι εμβολές ήταν λιγότερες στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σχέση με την ασπιρίνη, ενώ οι αιμορραγίες (ενδοεγκεφαλικές και μείζονες) ήταν ίδιες στις 2 ομάδες ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-2259. doi:10.1093/eurheartj/ehab128
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
3. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Circulation*. Published online 2020:2172-2188. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045465
4. Task A, Members F, Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe. Published online 2020:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
5. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-1539. doi:10.1056/nejmoa1804988
6. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-1320. doi:10.1056/nejmoa1908077
7. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: Efficacy and safety of clopidogrel. *Vasc Med*. 1998;3(3):257-260. doi:10.1177/1358836x9800300314
8. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-2166. doi:10.1056/nejmoa1409312
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/nejmoa1709118
10. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs.Ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3533-3545. doi:10.1093/eurheartj/ehaa670
11. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-1800. doi:10.1056/nejmoa1500857
12. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:1-10. doi:10.1136/bmj.a1840
13. Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1487-1489. doi:10.1056/nejmc1701197
14. 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(16):1706-1717. doi:10.1056/nejmoa060989

15. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/nejmoa2000052
16. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11-19. doi:10.1056/nejmoa1215340
17. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215-225. doi:10.1056/nejmoa1800410
18. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020;383(3):207-217. doi:10.1056/nejmoa1916870
19. Opie LH. Heart disease in Africa. *Lancet.* 2006;368(9534):449-450. doi:10.1016/S0140-6736(06)69149-6
20. 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(12):1238-1251. doi:10.1056/nejmoa0805002
21. Diener PHC, Bogousslavsky PJ, Brass PLM, 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(9431):331-337. doi:10.1016/S0140-6736(04)16721-4
22. Fergus I V. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *Cardiol Rev.* 2012;28(6):817-825. doi:10.1056/nejmoa1204133
23. Albert Schweitzer Hospital, Lambarene, Gabon, and Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen G. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med.* 2011;365:687-696.
24. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: A subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016;45(1):77-83. doi:10.1093/ageing/afv156
25. Eikelboom J, Oldgren J, Ph D, et al. new england journal. Published online 2009:1139-1151.
26. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/nejmoa1310907
27. 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 - J Am Med Assoc.* 2008;300(18):2134-2141. doi:10.1001/jama.2008.623
28. Tantry US, Liu F, Chen G, Gurbel PA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(12):1293-1305. doi:10.1586/14779072.2015.1109447
29. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;375(1):35-43. doi:10.1056/nejmoa1603060
30. Belch JJF, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled

clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):825-833.e2.
doi:10.1016/j.jvs.2010.04.027