

## Σύνθετη Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή: Έχει Ρόλο;

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΤΩΓΙΑΝΝΗΣ  
ΔΑΝΑΗ ΣΦΑΝΤΟΥ

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. Αττικόν

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς που εκδηλώνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ΔΑΠΤ), αποτελούμενη από ασπιρίνη και ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>. Αν και η κλοπιδογρέλη είναι ο πλέον χρησιμοποιούμενος ανταγωνιστής παγκοσμίως, παρουσιάζει μειονεκτήματα, με τους νεότερους ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>, όπως η πρασουγκρέλη και η τικαγκρελόρη, να έχουν εισαχθεί, προκειμένου να ξεπεραστούν οι αδυναμίες της κλοπιδογρέλης.<sup>1-3</sup> Παρόλα αυτά όμως, τα ισχαιμικά συμβάντα δεν έχουν εξαλειφθεί. Προκύπτει ως εκ τούτου το ερώτημα, μήπως η σύνθετη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οριζόμενη ως η ταυτόχρονη χρήση τριών ή περισσότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, μπορεί να μειώσει τα ισχαιμικά συμβάντα χωρίς ιδιαίτερη αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών.

### Η λογική της σύνθετης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Τα ισχαιμικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του στεντ και ιδιαίτερα στη χρόνια φάση, δεν οφείλονται αποκλειστικά στην ατελή αναστολή της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης και της ισχαιμίας εμπλέκονται αρκετοί μηχανισμοί (π.χ. φλεγμονή, δραστηριότητα πήξης, μηχανισμός ινωδόλυσης) και παρόλο που τα αιμοπετάλια αποτελούν έναν από τους σημαντικούς στόχους για τη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου, ακόμα και η πλήρης αναστολή της δράσης τους, δεν φαίνεται να λύνει το πρόβλημα.

Στο πλαίσιο της αναζήτησης της βέλτιστης δόσης κλοπιδογρέλης, η μελέτη CURRENT-OASIS 7 τυχαιοποίησε ασθενείς να λάβουν είτε διπλή δόση ή τη συννηθισμένη δόση της. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία εμφανίστηκαν στο 4,2% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης -όπως και στην ομάδα ελέγχου- με ταυτόχρονη αύξηση των μείζονων συμβαμάτων αιμορραγίας (2,5% έναντι 2,0%). Θρόμβωση του στεντ, παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν διπλή δόση κλοπιδογρέλης.<sup>4</sup>

Επιπλέον, παρόλο που φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές μελέτες αποδεικνύουν πως η πρασουγκρέλη επιτυγχάνει ισχυρότερη και σταθερότερη αναστολή των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη, η χρησιμοποίησή της δεν εξαλείφει τα ισχαιμικά συμβάντα. Στη μελέτη TRITON-TIMI 38, στην ομάδα που έλαβε πρασουγκρέλη, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 9,9% των ασθενών, τα περιστατικά θρομβώσεως των ενδοπροθέσεων αφορούσαν το 1,1% των ασθενών και οι σημαντικές αιμορραγίες κατά TIMI έφθαναν το 2,4%.<sup>2</sup> Ομοίως στη μελέτη PLATO που σύγκρινε τα αποτελέσματα της τικαγκρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης, το κύριο καταληκτικό σημείο σημειώθηκε σε 9.8% των

#### Λέξεις Ευρετηρίου:

Σύνθετη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή,  
Νεότερα αντιαιμοπεταλιακά

#### Δημήτριος Αλεξόπουλος

Καθηγητής Καρδιολογίας

#### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Αττικόν Νοσοκομείο  
Τηλ: +302105831213  
E-mail: dalex@med.uoa.gr

ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη, ενώ μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI εμφανίστηκαν στο 2,8% των ασθενών.<sup>3</sup> Εμφανίζεται επομένως η ανάγκη περαιτέρω μείωσης των ισχαιμικών συμβαμάτων και το εύλογο ερώτημα μήπως η σύνθετη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει ρόλο.<sup>5</sup>

## Στρατηγικές σύνθετης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Μία τέτοια στρατηγική περιλαμβάνει τη χορήγηση ενδοφλεβίως αναστολέα του υποδοχέα IIb/IIIa, επιπρόσθετα της από του στόματος ΔΑΠΤ. Στην μελέτη ISAR REACT-2 σε ασθενείς προθεραπευθέντες με κλοπιδογρέλη 600 mg και ασπιρίνη, η χορήγηση αμπιξιμάμπης μείωσε τα ισχαιμικά συμβάματα, μείωση που προερχόταν από το όφελος των ασθενών με αύξηση της τροπονίνης.<sup>6</sup> Ιδιαίτερη σημασία έχει η κλινική έκβαση των ασθενών, στους οποίους επιτυγχάνεται ισχυρός ανταγωνισμός του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> είτε με πρασουγκρέλη είτε με τικαγρελόρη και ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστή του υποδοχέα GP IIb/IIIa. Οι αιμορραγίες ήταν συχνότερες στους ασθενείς που έλαβαν GP IIb/IIIa αναστολείς. Και στις 2 μελέτες (TRITON TIMI 34 και PLATO) η δράση του ισχυρού αντιαιμοπεταλιακού έναντι της κλοπιδογρέλης δεν τροποποιήθηκε από την προσθήκη ανταγωνιστή του υποδοχέα GP IIb/IIIa. Η χρήση των ανταγωνιστών GP IIb/IIIa όμως δεν τυχαιοποιήθηκε και επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με το εάν αυτοί παρέχουν περαιτέρω ισχαιμική προστασία, όταν προστεθούν στη ΔΑΠΤ με ασπιρίνη συν πρασουγκρέλη ή τικαγρελόρη.<sup>2,3</sup>

Η μελέτη CHAMPION παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με το αποτέλεσμα μιας σύνθετης αντιαιμοπεταλιακής στρατηγικής με ασπιρίνη, κανγκρελόρη ή κλοπιδογρέλη και αναστολέα GP IIb/IIIa.<sup>7</sup> Η χορήγηση του αναστολέα GP IIb/IIIa συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγίες (πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας), ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κανγκρελόρη ή κλοπιδογρέλη. Η δράση της κανγκρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης δεν τροποποιήθηκε από την προσθήκη ανταγωνιστή του υποδοχέα GP IIb/IIIa.

Το Voraraxar, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα PAR-1, έχει δοκιμασθεί έναντι εικονικού φαρμάκου στις μελέτες TRACER και TRA-2P σε συνθήκες "τριπλής"-επιπρόσθετα της ΔΑΠΤ- από του στόματος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε περίπου 90% των ασθενών που μελετήθηκαν.<sup>8,9</sup> Τα αποτελέσματα

της μελέτης TRACER υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς σημαντική αντιισχαιμική προστασία, ειδικά όταν αξιολογήθηκε το voraraxar έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που λάμβαναν κλασική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στην TRA-2P, το πρωτογενές τελικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε με το voraraxar, ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος, αλλά με σημαντική αύξηση των μέτριων-σοβαρών κατά GUSTO αιμορραγιών. Οι τελευταίες δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από την χορήγηση τριπλής ή ΔΑΠΤ μόνον.

**Τα ισχαιμικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του στεντ και ιδιαίτερα στη χρόνια φάση, δεν οφείλονται αποκλειστικά στην ατελή αναστολή της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Στην παθολογία της αθηρωμάτωσης και της ισχαιμίας εμπλέκονται αρκετοί μηχανισμοί (π.χ. φλεγμονή, δραστηριότητα πήξης, μηχανισμός ινωδόλυσης) και παρόλο που τα αιμοπετάλια αποτελούν έναν από τους σημαντικούς στόχους για τη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου, ακόμα και η πλήρης αναστολή της δράσης τους, δεν φαίνεται να λύνει το πρόβλημα.**

Στη μελέτη TRACER, σχεδόν 2000 ασθενείς έλαβαν τετραπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή ασπιρίνη, θειενοπυριδίνη, voraraxar και ανταγωνιστή υποδοχέα GP IIb/IIIa. Σημειώνεται ότι η χορήγηση αναστολέων υποδοχέα GP IIb/IIIa έγινε με βάση την κρίση του θεράποντος ιατρού. Επεισόδια μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας κατά GUSTO στις 7 πρώτες ημέρες ήταν συχνότερα σε περιπτώσεις χορήγησης ανταγωνιστών υποδοχέα GP IIb/IIIa. Η συχνότητα εμφάνισης του τελικού καταληκτικού σημείου στις 30 ημέρες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη με τη χρήση voraraxar σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.<sup>10</sup>

Σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η αναστολή των αιμοπεταλίων που παρατηρήθηκε μετά τη δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης, αρκετοί ερευνητές έχουν επιχειρήσει πρόσθετη φόρτιση με δεύτερο ανταγω-

## **Συνολικά, το ενδεχόμενο χορήγησης σύνθετης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πρέπει να εξετάζεται σε καλά επιλεγμένες περιπτώσεις και μόνο υπό την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί ορθολογική αξιολόγηση του σχετικού λόγου κινδύνου/οφέλους.**

νιστή υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>, σε διάστημα <24 ωρών μεταξύ τους, δημιουργώντας συνθήκες τριπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Παρόλο που οι μελέτες αυτές δεν είχαν σχεδιαστεί για να αναδείξουν κλινικά συμβάματα, δεν υπήρχε αυξημένος επιπολασμός αιμορραγιών σε όσους έλαβαν διπλή φόρτιση ακόμη και μετά από θρομβόλυση. Αυτό πιθανότατα αντανάκλα την απουσία σημαντικής διαφοράς στην αναστολή των αιμοπεταλίων όταν χορηγείται φόρτιση με κλοπιδογρέλη και νεότερο παράγοντα σε σχέση με τη χορήγηση φόρτισης μόνο με νεότερο παράγοντα. Σημειώτέον ότι στην μελέτη PLATO το 46% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε φόρτιση με τικαγκρελόρη είχαν λάβει φόρτιση με κλοπιδογρέλη πριν από την τυχαιοποίηση.<sup>3</sup> Συνολικά, τα κλινικά και τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα επιβεβαιώνουν την ανάγκη επαναφόρτισης των ασθενών που εκδηλώνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και φορτίστηκαν αρχικά με κλοπιδογρέλη, με χορήγηση είτε τικαγκρελόρης είτε πρασουγκρέλης.

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI), οι από του στόματος ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> εμφανίζουν διαταραγμένη βιοδιαθεσιμότητα. Διάφορες στρατηγικές συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακών έχουν δοκιμαστεί για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, όπως η προνοσοκομειακή έναρξη χορήγησης υψηλών δόσεων τιροφιμπάνης επιπρόσθετα στη ΔΑΠΤ με κλοπιδογρέλη, χωρίς να υπάρξει διαφορά στα ποσοστά αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τιροφιμπάνη και εικονικό φάρμακο. Επίσης, η τιροφιμπάνη είναι ικανή να γεφυρώσει το χάσμα της αντιαιμοπεταλιακής δράσης που προκύπτει από τη δράση της πρασουγκρέλης μόνον. Πρόσφατα, η χορήγηση κανγκρελόρης –ενδοφλεβίως χορηγούμενου P2Y<sub>12</sub> ανταγωνιστή– σε ασθενείς που είχαν φορτισθεί προνοσοκομειακά ή στο αιμοδυναμικό εργαστήριο με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη, προκάλεσε ισχυρή αναστολή της αιμοπεταλίων στην διάρκεια της αγγειοπλαστικής, χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση στις αιμορραγίες.<sup>11</sup>

Τέλος, η σιλισταζόλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 3, ο οποίος δρα αυξάνοντας τα επίπεδα του cAMP. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 19 μελετών η τριπλή θεραπεία, που περιελάμβανε τη σιλισταζόλη επιπλέ-

ον της ΔΑΠΤ, δεν επηρέασε σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάντα αλλά ούτε και τις αιμορραγίες.<sup>12</sup>

## **Συμπεράσματα**

Η σύνθετη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχει εφαρμοστεί σε πολυάριθμες κλινικές μελέτες, στις οποίες το επιθυμητό επίπεδο αντιαιμοπεταλιακής δράσης μπορεί να είναι διαφορετικό ανάλογα με τη δραστηριότητα της νόσου (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή προγραμματισμένη παρέμβαση) και τη φάση της νόσου (οξεία έναντι χρόνιας). Το κλινικό πλεονέκτημα της συνδυασμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με την προσθήκη ενδοφλεβίως χορηγούμενων παραγόντων στην κλασική διπλή αγωγή φαίνεται να περιορίζεται κατά τη διάρκεια της υπερ-οξείας φάσης. Ωστόσο, η χρήση των GP IIb/IIIa αναστολέων δεν τροποποίησε σημαντικά το αποτέλεσμα των διάφορων στρατηγικών χορήγησης αντιαιμοπεταλιακών, ενώ φαίνεται να αυξάνει τα αιμορραγικά γεγονότα χωρίς ταυτόχρονα να επιφέρει σαφές όφελος. Σε ασθενείς με STEMI, η άμεση χορήγηση ενός ενδοφλέβιου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (αναστολέας GP IIb/IIIa ή καγκρελόρη) ασχέτως της φόρτισης με *peros* παράγοντες, γεφυρώνει αποτελεσματικά το φαρμακοδυναμικό κενό των *peros* παραγόντων. Ωστόσο, το κλινικό όφελος αυτής της στρατηγικής χρειάζεται επιβεβαίωση μέσα από σωστά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες μελέτες.

Συνολικά, το ενδεχόμενο χορήγησης σύνθετης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πρέπει να εξετάζεται σε καλά επιλεγμένες περιπτώσεις και μόνο υπό την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί ορθολογική αξιολόγηση του σχετικού λόγου κινδύνου/οφέλους.

## **Βιβλιογραφία**

1. Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions. *HellenicJCardiol*. 2011;52:236-45.
2. WiviottS D, Braunwald E, McCabeC H, etal. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary

- Syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357:2001-15.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361:1045-57.
  4. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-42.
  5. Alexopoulos D, Katogiannis K, Sfantou D, Lekakis J. Combination antiplatelet treatment in coronary artery disease patients: a necessary evil or an overzealous practice? *Platelets* 2017 Oct 12:1-10. doi: 10.1080/09537104.2017.1353685. [Epub ahead of print]
  6. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
  7. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:176-85.
  8. Tricoci T, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2012; 366:20-33.
  9. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404–1413.
  10. Cornel JH, Tricoci P, Lokhnygina Y, et al. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Combination With Vorapaxar, a Platelet Thrombin Receptor Antagonist, Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (from the TRACER Trial). *Am J Cardiol.* 2015;115:1325-32.
  11. Mohammad MA, Andell P, Koul S, et al. Cangrelor in combination with ticagrelor provides consistent and potent P2Y12-inhibition during and after primary percutaneous coronary intervention in real-world patients with ST segment-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2016 Nov 25:1– 3. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/09537104.2016.1246714
  12. Chen J, Meng H, Xu L, et al. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: An updated meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:23–34.

## Combination antiplatelet treatment in coronary artery disease patients: A necessary evil or an overzealous practice?

Dimitrios Alexopoulos, Konstantinos Katogiannis, Danai Sfantou

2nd Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, General Hospital Attikon

In seeking to improve care in coronary artery disease patients, further platelet inhibition has been occasionally applied beyond that provided by aspirin and a P2Y12 receptor antagonist. This review aims to offer insights about the rationale, the efficacy and safety of combination antiplatelet therapy, involving three or more agents. Overall, the use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors did not significantly modify the treatment effect of different antiplatelet strategies, including double vs standard clopidogrel, prasugrel vs clopidogrel, ticagrelor vs clopidogrel, cangrelor vs clopidogrel, and vorapaxar vs placebo. With the caveat that the use of GP IIb/IIIa inhibitor was not randomized, adding such an agent to aspirin and a P2Y12 receptor antagonist appears to carry a significantly increased bleeding potential. Moreover, adding vorapaxar to aspirin- and clopidogrel-treated patients is associated with more bleeding events, while the bleeding potential is further exacerbated in cases of quadruplicate antiplatelet treatment including aspirin, clopidogrel, vorapaxar, and a GP IIb/IIIa inhibitor. In ST-segment elevation myocardial infarction patients administration of an intravenous antiplatelet agent (GP IIb/IIIa inhibitor or cangrelor), in addition to aspirin and a P2Y12 receptor antagonist, efficiently bridges the pharmacodynamic gap of oral agents. Cilostazol on top of aspirin and clopidogrel appears to be safe, although of questionable clinical benefit. In conclusion, combination antiplatelet therapy should be reserved only for selected cases and following thoughtful consideration of the associated risk/benefit ratio.

**Key words:** combination antiplatelet treatment, novel antiplatelets