

Σε Ποιες Περιπτώσεις Χορηγούνται Συγχρόνως Αντιαιμοπεταλιακά και Αντιπηκτικά Φάρμακα;

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΙΠΙΛΗΣ,
ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΝΙΚΟΛΑΟΥ,
ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ**

1η Καρδιολογική Κλινική, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών «ΥΓΕΙΑ»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αντιπηκτικά φάρμακα

Αθανάσιος Γ. Πιπιλής

Διευθυντής 1ης Καρδιολογικής Κλινικής ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ερ Σταυρού 4, Μαρούσι 151 23
Τηλ +30 210 6867158
E-mail: a.pipilis@hygeia.gr

Η θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την σωστή αντιθρομβωτική αγωγή.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ένδειξη κυρίως σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, προσθετική βαλβίδα ή θρομβοεμβολική νόσο. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν ένδειξη στην αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων ή των περιφερικών αγγείων. Συχνά συνυπάρχει στον ίδιο ασθενή ένδειξη και για τις δύο κατηγορίες φαρμάκων με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της συγχορήγησης αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

Στο άρθρο αυτό ανασκοπούνται κυρίως οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) σχετικά με την συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε διάφορες κατηγορίες ασθενών. Ο στόχος είναι να αποφεύγεται η υπερβολική συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων, με επακόλουθο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς όμως να κινδυνεύσει ο ασθενής από θρομβωτική επιπλοκή λόγω μη χορήγησης κάποιου απαραίτητου αντιθρομβωτικού φαρμάκου. Σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν ήδη τεκμηριωμένες από σχετικές μελέτες οδηγίες, άλλοτε όμως η κλινική πρακτική καθοδηγείται από την γνώμη των ειδικών ή αφήνεται στην κρίση του υπεύθυνου ιατρού.

Υπενθυμίζουμε ότι στις συστάσεις της ESC οι ενδείξεις κατηγοριοποιούνται ως εξής:¹

Κατηγορία I: τεκμηριωμένο όφελος - απόλυτη ένδειξη

Κατηγορία IIa: λιγότερο τεκμηριωμένο όφελος - η χορήγηση είναι μάλλον επωφελής

Κατηγορία IIb: αμφιγνωμία, ακόμα λιγότερη τεκμηρίωση - σκέψη για ενδεχόμενη χορήγηση

Κατηγορία III: συμφωνία για αναποτελεσματικότητα ή κίνδυνο - αντένδειξη

Επίσης το επίπεδο τεκμηρίωσης κατηγοριοποιείται ως εξής:

Επίπεδο A: τυχαίοποιημένες μελέτες, μετα-αναλύσεις

Επίπεδο B: μια μόνη τυχαίοποιημένη μελέτη ή μεγάλες μη τυχαίοποιημένες μελέτες

Επίπεδο C: συμφωνία ειδικών, μικρές μελέτες, αναδρομικά δεδομένα ή καταγραφές

A. Κίνδυνος αιμορραγίας από συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων

Στοιχεία από καταγραφή 40.812 ασθενών, που εισήχθησαν με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σε νοσοκομεία στη Δανία κατά τη χρονική περίοδο 2000-2005, ανέδειξαν τον αυξανόμενο κίνδυνο αιμορραγίας από την συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων, συγκρίνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν είτε μονοθεραπεία (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, κουμαρινικό αντιπηκτικό)

είτε θεραπεία με διάφορους συνδυασμούς. Συγκεκριμένα, με μέτρο σύγκρισης την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, όπου η ετήσια επίπτωση μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,6% (HR - σχετικός κίνδυνος- 1), οι άλλες θεραπείες είχαν τις ακόλουθες επιπτώσεις: κλοπιδογρέλη 4,6% (HR: 1,33), κουμαρινικά 4,3% (HR: 1,23), διπλή αγωγή με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη 3,7% (HR: 1,47), διπλή αγωγή με ασπιρίνη συν κουμαρινικό αντιπηκτικό 5,1% (HR: 1,84), διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη συν κουμαρινικό αντιπηκτικό 12,3% (HR: 3,52) και τριπλή αγωγή με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και κουμαρινικό αντιπηκτικό 12% (HR: 4,05).²

Εξάλλου, σε ανασκόπηση αρκετών σειρών ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και έλαβαν για αρκετούς μήνες τριπλή αγωγή (διπλή αντιαιμοπεταλιακή συν κουμαρινικά) η επίπτωση αιμορραγίας στις 30 ημέρες ήταν 2,6%-4,6%, φθάνοντας το 10% στους 12 μήνες.³

B. Συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ

Η αντιπηκτική αγωγή που συνιστάται σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα είναι τα κουμαρινικά. Μάλιστα, το επιθυμητό επίπεδο INR εξαρτάται από την θέση και το είδος της βαλβίδας καθώς και από συνυπάρχουσες καταστάσεις. Έτσι οι βαλβίδες χαμηλής (π.χ. Carbomedics, Medtronic Hall, Medtronic Open-Pivot, StJude Medical, Sorin Bicarbon), μέσης (π.χ. λοιπές δίφυλλες βαλβίδες) και υψηλής (π.χ. Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley και άλλες μονού δίσκου) πιθανότητας θρόμβωσης απαιτούν INR 2,5, 3,0 ή 3,5 αντίστοιχα. Όταν, όμως, η βαλβίδα ευρίσκεται σε θέση μιτροειδούς ή τριγλώχινης ή όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, χαμηλό κλάσμα εξώθησης ή στένωση μιτροειδούς, το επιθυμητό INR είναι υψηλότερο (3,0, 3,5 ή 4,0 αντίστοιχα).¹

Τα νεότερα αντιπηκτικά (NOAC) αντενδείκνυται μετά τα αποτελέσματα της μελέτης RE-ALIGN.⁴ Στην μελέτη αυτή, η οποία διεκόπη πρόωρα, το dabigatran σε διάφορες δόσεις (έως 300mgx2), σε

σύγκριση με τα κουμαρινικά, συσχετίσθηκε τόσο με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών όσο και με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC, αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο σε χαμηλή δόση (π.χ. ασπιρίνη 75-100mg/ημέρα) θα προστεθεί στην κουμαρινική αγωγή, όταν, παρά το ικανοποιητικό INR, έχει συμβεί θρομβοεμβολή (ένδειξη IIa-C). Επίσης, σε περίπτωση συνυπάρχουσας αθηροσκληρωτικής νόσου η προσθήκη χαμηλής δόσης ασπιρίνης έχει ένδειξη IIb-C.¹

Να σημειωθεί ότι στις αντίστοιχες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) συνιστάται η προσθήκη χαμηλής δόσης ασπιρίνης 75-100mg/ημέρα σε όλους τους ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες (ένδειξη I-A)⁵, ενώ στις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακος (ACCP) συνιστάται η προσθήκη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (πχ 50-100mg/ημέρα) σε ασθενείς με μηχανική αορτική ή μιτροειδή βαλβίδα με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (ένδειξη I-B).⁶ Οι διαφορές στις συστάσεις αντικατοπτρίζουν τα αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την σχέση κινδύνου/οφέλους της προσθήκης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η οποία, ενώ μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.⁷

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ (ΝΟΣΟ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ, ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ)

Η κύρια αγωγή είναι τα αντιαιμοπεταλιακά, αλλά, όταν συνυπάρχει κατάσταση που απαιτεί αντιπηκτική αγωγή, θα τεθεί θέμα συγχορήγησης.

α) Νόσος καρωτίδων

Γενικά, η ασυμπτωματική νόσος καρωτίδων χρήζει απλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη (ένδειξη IIa-C). Εάν υπάρξει παρέμβαση βάσει ενδειξεως στην συμπτωματική της φάση, τότε, εφόσον γίνει ενδαρτηρεκτομή, η συνήθης αγωγή είναι η απλή αντιαιμοπεταλιακή (ένδειξη I-A). Εφόσον γίνει διαδερμική παρέμβαση (τοποθέτηση stent), τότε κατά τον πρώτο μήνα απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (ένδειξη I-A) και στην συνέχεια απλή αντιαιμοπεταλιακή (ένδειξη I-A).⁸ Στις συστάσεις αναφέρεται ότι αντιπηκτική αγωγή θα χορηγηθεί μόνο

Πίνακας 1. Ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων που πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά λόγω συγκεκριμένης άλλης ένδειξης.

	Ασυμπτωματική ή συμπτωματική νόσος	Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση	Μετά από διαδερμική παρέμβαση -χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος	Μετά από διαδερμική παρέμβαση -υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος
0-1 μήνας			OAC + A ή K * (Ένδειξη IIa)	
1-12 μήνες	Μονοθεραπεία OAC (Ένδειξη I)	Μονοθεραπεία OAC (Ένδειξη I)	OAC + A ή K * (Ένδειξη IIb) με αλλαγή νωρίτερα ή αργότερα ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο σε μονοθεραπεία OAC (Ένδειξη IIb)	Μονοθεραπεία OAC (Ένδειξη IIa)
Μακροχρόνια			Μονοθεραπεία OAC (Ένδειξη IIb)	

*Εξηγήσεις: A=ασπιρίνη, K=Κλοπιδογρέλη, OAC=κουμαρινικό ή νεότερο αντιπηκτικό
προτιμάται η κλοπιδογρέλη έναντι της ασπιρίνης

όταν συνυπάρχει νόσος με τέτοια ένδειξη και τότε ενδεχομένως θα μπορούσε η αντιπηκτική αγωγή να συνδυασθεί με απλή αντιαιμοπεταλιακή, εφόσον υπάρχει πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης, χωρίς όμως να υπάρχει λεπτομερέστερη οδηγία.

β) Νόσος κάτω άκρων

Γενικά η ασυμπτωματική νόσος των κάτω άκρων δεν χρήζει αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ένδειξη III-A), ενώ επί συμπτωμάτων έχει ένδειξη η απλή αγωγή με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη (I-A). Εδώ υπάρχει μια αντίθεση με τις οδηγίες της ΑΗΑ, όπου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού έχει ένδειξη IIa (όταν ο σφυροβραχιόνιος δείκτης-ABI είναι <0.90) ή IIb (ABI 0.91-0.99).⁹

Εφόσον ο ασθενής υποβληθεί σε χειρουργική παράκαμψη, έχουν ένδειξη ως μονοθεραπεία είτε τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) είτε τα αντιπηκτικά (ένδειξη IIb-B). Εφόσον ο ασθενής υποβληθεί σε διαδερμική αντιμετώπιση, συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για τον πρώτο μήνα και απλή αντιαιμοπεταλιακή στην συνέχεια (ένδειξη IIa-C).⁸

Στην περίπτωση που συνυπάρχει νόσος με ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, όπως κολπική μαρμαρυγή, θρομβοεμβολή ή μηχανική βαλβίδα, τα παραπάνω σύμφωνα με την ESC διαμορφώνονται με βάση ότι η κύρια θεραπεία θα είναι πάντα τα κουμαρινικά ή τα NOAC, ενώ συγχρόνηση με αντιαιμοπεταλιακό θα συστηθεί μόνο στο πρώτο χρονικό διάστημα μετά

από ενδεχόμενη διαδερμική αντιμετώπιση⁸ (Πίνακας 1). Στις οδηγίες της ΑΗΑ δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες περί συγχρόνησης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, όταν συνυπάρχει, για παράδειγμα, κολπική μαρμαρυγή.

3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ (ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT, ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ)

Σε ασθενείς με σταθερή χρόνια στεφανιαία νόσο (χωρίς πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και χωρίς πρόσφατη τοποθέτηση stent) η συνήθης αγωγή είναι απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (πιο κάτω, στο εδάφιο Γ, αναφέρεται και η πρόσφατη στρατηγική ενίσχυσης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με μικρή δόση NOAC). Όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο (δηλαδή CHA₂DS₂VASc σκορ ≥2), η αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά ή NOAC, όπως αυτή καθορίζεται από τις συστάσεις της αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής, φαίνεται να αρκεί.^{10,11}

Σε ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη η συνήθης αγωγή, εφόσον δεν υπάρχει πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ούτε πρόσφατη τοποθέτηση stent σε μη μοσχευμένο αγγείο, είναι η απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, οι περισσότεροι χειρουργοί θα προτιμήσουν τον συνδυασμό ασπιρίνης και αντιπηκτικών, με την προϋπόθεση ότι ο αιμορραγικός κίν-

δυνος είναι μικρός (όπως περιγράφεται πιο πάνω σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο). Σημειώτέον ότι σαφής οδηγία για αυτήν την κατάσταση δεν υπάρχει.

Σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (είτε τοποθετηθεί stent είτε όχι) η συνιστώμενη αγωγή είναι διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες. Στην μελέτη APPRAISE-2 δοκιμάσθηκε η προσθήκη στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή arixaban 5mgx2 ή placebo. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα, διότι με τον συνδυασμό αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπήρξαν περισσότερες αιμορραγίες χωρίς όφελος στην μείωση ισχαιμικών συμβάντων.¹²

Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τοποθέτηση stent σε ασθενή με ή και χωρίς εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά με ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή (κυρίως πρόκειται για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή). Εδώ, η λεγόμενη τριπλή αγωγή (δύο αντιαιμοπεταλιακά συν αντιπηκτικό) είναι απαραίτητη, τουλάχιστον για το αρχικό χρονικό διάστημα. Η αναγκαιότητα της τριπλής αγωγής προκύπτει από τα ευρήματα μελετών που τεκμηριώνουν την υπεροχή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής στην προστασία από θρόμβωση του stent και την υπεροχή της αντιπηκτικής αγωγής έναντι της απλής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρόληψη θρομβοεμβολής λόγω κολπικής μαρμαρυγής.^{13,14}

Έτσι, η κλασική σύσταση σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από stent σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή είναι η χορήγηση τριπλής αγωγής για ένα μήνα, διπλής (αντιπηκτικό με απλή αντιαιμοπεταλιακή) στην συνέχεια και μέχρι την παρέλευση 6 έως 12 μηνών και τέλος μονοθεραπείας με αντιπηκτικό μακροχρόνια.^{15,16}

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας με το τριπλό σχήμα και με την έλευση των NOAC (που έχουν μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας και πιθανότατα ίδιο ή μικρότερο κίνδυνο άλλων αιμορραγιών σε σύγκριση με τα κουμαρινικά) υπήρξε τα τελευταία δύο έτη ερευνητικό ενδιαφέρον για την απλούστευση της τριπλής αγωγής με πιο εύχρηστα και ασφαλή σχήματα. Πράγματι, ο ετήσιος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά ή NOAC μαζί με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι πάνω από 5%.^{3,17}

Η μελέτη PIONEER AF ήταν μια ανοικτή μελέτη που περιέλαβε 2124 ασθενείς με κολπική μαρμαρυ-

γή που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση στεφανιαίου stent.¹⁸ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: α) Κουμαρινικά συν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη για 1 έως 6 μήνες και στην συνέχεια κουμαρινικά συν ασπιρίνη μέχρι να συμπληρωθούν 12 μήνες, β) rivaroxaban 2,5mgx2 συν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη για 1 έως 6 μήνες και στην συνέχεια rivaroxaban 15mgx1 συν ασπιρίνη μέχρι τους 12 μήνες ή γ) rivaroxaban 15mgx1 συν κλοπιδογρέλη εξ αρχής και για 12 μήνες.

Όπως ήταν αναμενόμενο, τα απλούστερα σχήματα του NOAC κατέγραψαν λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης). Στις τρεις ομάδες η επίπτωση αιμορραγίας (μείζονος, ελάσσονος ή αξιοσημείωτης) ήταν 26,6%, 18% και 16,8% αντίστοιχα. Τα ισχαιμικά συμβάντα δεν διέφεραν στατιστικά (με ευρέα όμως όρια αξιοπιστίας) στις τρεις ομάδες, αλλά η μελέτη δεν είχε ούτε την στατιστική ισχύ ούτε σχεδιασμό μη-κατωτερότητας, για να υποστηρίξει αδιαμφισβήτητα την προστασία από θρομβοεμβολή. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δόση rivaroxaban των 15mg δεν είναι η δοκιμασμένη δόση των 20mg που συνιστάται στις οδηγίες της αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής.^{10,11}

Η δεύτερη μελέτη REDUAL PCI είχε την βασική διαφορά ότι εδώ το NOAC dabigatran μελετήθηκε στις εγκεκριμένες δόσεις (110 και 150mgx2) για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.¹⁹ Η μελέτη περιέλαβε 2725 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από τοποθέτηση stent. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: α) κουμαρινικά συν ασπιρίνη συν αναστολέας P2Y12 για 1 έως 3 μήνες και στην συνέχεια κουμαρινικά συν αναστολέας P2Y12 μέχρι να συμπληρωθούν 12 μήνες, β) dabigatran 110mgx2 συν αναστολέας P2Y12 εξ αρχής και για 12 μήνες ή γ) dabigatran 150mgx2 συν αναστολέας P2Y12 εξ αρχής και για 12 μήνες. Να σημειωθεί ότι ο αναστολέας P2Y12 ήταν κυρίως η κλοπιδογρέλη, αλλά 12% των ασθενών έλαβαν ticagrelor (που προτιμάται από τις συστάσεις των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων). Και στην μελέτη αυτή τα απλούστερα σχήματα του NOAC είχαν λιγότερες αιμορραγίες (μείζονες ή απαιτούσες ιατρική φροντίδα). Οι αιμορραγίες στην διπλή αγωγή με 110mg dabigatran έναντι της τριπλής με κουμαρινικά ήταν 15,4% έναντι 26,9% και στην διπλή αγωγή με 150mg dabigatran έναντι της τριπλής ήταν 20,2% έναντι 25,7%. Εξάλλου, η REDUAL, ως με-

λέτη μη-κατωτερότητας, έδειξε, επίσης, ότι τα ερευνητικά σχήματα με την απλούστερη αγωγή δεν ήταν κατώτερα στην προστασία από θρομβοεμβολή. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών σε περίπτωση συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακών με dabigatran θα πρέπει να προτιμάται η δόση 110mg, καθώς στην υποομάδα των ηλικιωμένων αυτών ασθενών η δόση των 150mg ήταν λιγότερο ασφαλής σε σχέση με τα κουμαρινικά.

Με βάση αυτά τα νέα δεδομένα (και αναμενόμενα και τα αποτελέσματα της συναφούς μελέτης AUGUSTUS με το arixaban²⁰), οι συστάσεις διαμορφώνονται πλέον όπως δείχνει ο πίνακας 2.²¹

Γ. Νέες ενδείξεις και δεδομένα για την συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων στην αγγειακή νόσο

Η ιδέα για χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής και μικρής δόσης αντιπηκτικής αγωγής στην στεφανιαία νόσο υπήρχε από παλαιότερα.²² Η προσθήκη μικρής έντασης κουμαρινικής αγωγής στην ασπιρίνη βελτίωνε τα ισχαιμικά φαινόμενα με μικρή αύξηση των αιμορραγιών. Όμως, η πρακτική αυτή ήταν δύσκολη και η πολύ πιο εύχρηστη και τεκμηριωμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τελικά επικράτησε. Πρόσφατα, με την ευκολία χορήγησης των NOAC υπήρξε νέο ενδιαφέρον για τον συνδυασμό μικρής

δόσης αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακών. Η λογική βασίζεται στον μηχανισμό της θρόμβωσης, όπου τόσο τα αιμοπετάλια όσο και η θρομβίνη παίζουν σημαντικό ρόλο και μάλιστα αλληλοενισχυόμενο.

Στην πρώιμη περίοδο μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι η θεραπεία εκλογής. Στην μελέτη ATLAS ACS-2 TIMI²³ η προσθήκη στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή του rivaroxaban 2,5mgx2 ή 5mgx2 σε σύγκριση με placebo αύξησε τις αιμορραγίες και μείωσε τα ισχαιμικά συμβάντα (με την δόση των 2,5mg να πετυχαίνει μείωση της θνητότητας και της θρόμβωσης stent, όχι όμως μείωση στα εμφράγματα ή τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι οδηγίες ESC για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων δίνει μια ένδειξη IIb-B στην προσθήκη 2,5mg rivaroxaban.²⁴

Η μελέτη GEMINI ACS-1²⁵ συνέκρινε την κλασική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor με την συνδυαστική αγωγή χαμηλής δόσης rivaroxaban 2,5mgx2 συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (χωρίς δηλαδή ασπιρίνη). Οι αιμορραγίες ήταν ίδιες, όμως η μελέτη δεν είχε ισχύ για να τεκμηριώσει την προστασία έναντι της θρόμβωσης του stent και άλλων ισχαιμικών συμβάντων.

Πρόσφατα η μικρή («αγγειακή») δόση NOAC μελετήθηκε σε ασθενείς με χρόνια σταθερή αγγειακή νόσο (στεφανιαία ή περιφερική). Οι 27.395 ασθενείς της μελέτης COMPASS είχαν ιστορικό εμφράγματος, παλαιότερη επέμβαση επαναιμάτωσης, νόσο καρωτίδων ή κάτω άκρων και τυχαιοποιήθηκαν σε

Πίνακας 2. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής λόγω κολπικής μαρμαρυγής που έχουν υποβληθεί σε διαδερμική αντιμετώπιση με τοποθέτηση stent

	Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης stent	Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (κλασικό σχήμα)	Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (εναλλακτικό σχήμα)
0-1 μήνας	A+K+OAC (ένδειξη IIa-B)	A+K+OAC (ένδειξη IIa-B)	
1-6 μήνες	A+K+OAC με αλλαγή νωρίτερα ή αργότερα ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο σε A+OAC ή K+OAC (ένδειξη IIa-B)	A+OAC ή K+OAC (ένδειξη IIa-A)	K+OAC (ένδειξη IIa-A)
6-12 μήνες	A+OAC ή K+OAC (ένδειξη IIa-A)		
Μακροχρόνια	OAC (ένδειξη IIa-B)	OAC (ένδειξη IIa-B)	OAC (ένδειξη IIa-B)

Εξηγήσεις: A=ασπιρίνη, K=Κλοπιδογρέλη, OAC=κουμαρινικό ή νεότερο αντιπηκτικό (προτιμάται πάντοτε κάποιο σχήμα που ήδη έχει δοκιμασθεί σε μελέτη)

αγωγή με μονοθεραπεία ασπιρίνης (που είναι η συνιστώμενη από τις συστάσεις αγωγή), αγωγή με rivaroxaban 5mgx2 ή αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και rivaroxaban 2,5mgx2. Η ομάδα του συνδυασμού είχε λιγότερα ισχαιμικά συμβάντα (θανάτους, αγγειακά εγκεφαλικά) με μια (ενδεχομένως) αποδεκτή αύξηση μειζόνων αιμορραγιών. Ιδιαίτερα αποτελεσματική ήταν η προστατευτική δράση της «αγγειακής» δόσης rivaroxaban στα καταληκτικά σημεία της περιφερικής αγγειοπάθειας.^{26,27} Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν αξιολογηθεί ακόμα σε τρέχουσες συστάσεις.

Δ. Νεότερα δεδομένα μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI)

Η αντιθρομβωτική αγωγή μετά από TAVI είναι ένα αμφιλεγόμενο πεδίο.^{28,29} Η ύπαρξη του μεταλλικού υποστηρικτικού stent δίνει προτεραιότητα στη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, η πιθανότητα, όμως, (υποκλινικής) θρόμβωσης των πτυχών της βιοπροσθετικής βαλβίδας κάνει την χρήση αντιπηκτικής αγωγής λογική επιλογή. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI συχνά έχουν προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή ή αναπτύσσουν την αρρυθμία μετεπεμβατικά, οπότε χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Όταν δεν υπάρχει ειδική ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες προ-

τείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα αρχικό διάστημα 3 μηνών και στην συνέχεια απλώς ασπιρίνη. Η μελέτη ARTE αμφισβητεί, πάντως, την υπεροχή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής έναντι της απλής ασπιρίνης.³⁰ Επίσης, στις συστάσεις AHA υπάρχει ως ένδειξη IIb η χορήγηση κουμαρινικών αντί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο αρχικό τρίμηνο.⁵

Όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, προτείνεται κουμαρινική αγωγή σε συνδυασμό με ένα μόνο αντιαιμοπεταλιακό (συνήθως κλοπιδογρέλη) στο αρχικό διάστημα μετά την επέμβαση. Η τριπλή αγωγή αποφεύγεται, καθώς οι ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI είναι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο.

Τα NOAC δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε βιοπροσθετικές βαλβίδες, αλλά επιτρέπονται μετά το πρώτο τρίμηνο.¹¹ Η μελέτη GALILEO περιέλαβε ασθενείς χωρίς ειδική ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, που υποβλήθηκαν σε επιτυχές TAVI. Τους τυχαιοποίησε σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 3 μήνες ακολουθούμενη από απλή αντιαιμοπεταλιακή ή σε αγωγή με συνδυασμό rivaroxaban 10mgx1 και ασπιρίνης για 3 μήνες ακολουθούμενη από αγωγή με rivaroxaban 10mgx1. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα, καθώς τόσο η θνητότητα και οι θρομβοεμβολές όσο και οι αιμορραγίες ήταν περισσότερες στην ομάδα της συγχορήγησης αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού.

Πίνακας 3. Κλινική εκτίμηση της χρησιμότητας του συνδυασμού αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

	Σταθερή ΣΝ	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (± stent)	Νόσος καρωτίδων	Αγγειακή νόσος κάτω άκρων	Αορτοστεφανιαία παράκαμψη
Μηχανική βαλβίδα	Μάλλον επωφελής	Απαραίτητος (διάρκεια τριπλής αγωγής στην κλινική κρίση)	Απαραίτητος μόνο σε πρόσφατη ενδαγγειακή επέμβαση (για ένα μήνα)	Απαραίτητος μόνο σε πρόσφατη ενδαγγειακή επέμβαση (για ένα μήνα και εφόσον αιμορραγικός κίνδυνος χαμηλός)	Μάλλον επωφελής αν ο αιμορραγικός κίνδυνος χαμηλός
Κολπική μαρμαρυγή	Μη απαραίτητος	Απαραίτητος (διάρκεια τριπλής αγωγής στην κλινική κρίση)	Απαραίτητος μόνο σε πρόσφατη ενδαγγειακή επέμβαση (για ένα μήνα)	Απαραίτητος μόνο σε πρόσφατη ενδαγγειακή επέμβαση (για ένα μήνα και εφόσον αιμορραγικός κίνδυνος χαμηλός)	Ασαφής

Σημείωση: Η κύρια ένδειξη είναι η πάθηση που επιβάλλει την αντιπηκτική αγωγή (οριζόντιες στήλες). Θα προστεθεί αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όταν συνυπάρχει η ανάλογη ένδειξη (κάθετες στήλες).

Συμπέρασμα

Ο συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει θέση σε συγκεκριμένες καταστάσεις και πρέπει να εφαρμόζεται με κανόνες για την μείωση του αιμορραγικού κινδύνου, που είναι δυστυχώς αναπόφευκτος. Έτσι, θα πρέπει να χορηγείται μόνον όπου υπάρχει σαφής ένδειξη και για τον βραχύτερο δυνατό χρόνο και με προληπτική χρήση γαστροπροστασίας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά του συνδυασμού, η ασπιρίνη δίδεται στην μικρότερη δόση και προτιμάται η κλοπιδογρέλη έναντι των ισχυροτέρων P2Y12 αναστολέων. Όσον αφορά τα αντιπηκτικά, τα κουμαρινικά χρήζουν συχνής παρακολούθησης INR, ενώ τα NOAC έχουν θέση σύμφωνα με τα ευρήματα των συγκεκριμένων μελετών, καθώς τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν. Στον πίνακα 3 συνοψίζουμε την προσωπική μας εντύπωση όσον αφορά την χρησιμότητα της συγχορήγησης με βάση όλα τα δεδομένα που αναφέρθηκαν στην ανασκόπηση αυτή.

Οι κατευθυντήριες συστάσεις συνεχώς ανανεώνονται, αλλά η εφαρμογή επαφίεται στην κλινική κρίση του ιατρού καθώς κάθε περίπτωση είναι ιδιαίτερη και τα όρια οφέλους και κινδύνου είναι εξαιρετικά στενά στην συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739-2791.
2. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374(9706): 1967-74.
3. Pipilis A, Lazaros G, Tsakonas G, Stefanadis C. Triple antithrombotic therapy with aspirin, a thienopyridine derivative plus oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 330-337.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135: 1159-1195.
6. Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e576S-600S.
7. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD003464.
8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018; 39:763-816.
9. Kithcart A, Beckman JA. ACC/AHA versus ESC guidelines for diagnosis and management of peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2789-2801
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
12. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708.
13. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903-1912.
14. Mant J, Hobbs R, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586): 493-503.
15. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-177.
16. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS:

- The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-260.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2012; 127: 634–640.
 18. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434.
 19. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513-1524.
 20. Lopes RD, Vora AN, Liaw D et al. An open-Label, 2 x 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J* 2018; 200: 17-23.
 21. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018, doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
 22. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *JACC* 2003; 41(4): S62-S69.
 23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19.
 24. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
 25. Ohman EM, Roe MT, Steg PG et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10081): 1799-1808.
 26. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330.
 27. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219-22.
 28. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, van Kuijk JP et al. Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *ThrombHaemost* 2015; 113(04): 674-685.
 29. Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am CollCardiol*. 2013; 62(25): 2349-2359.
 30. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovascular Interventions* 2017; 10: 1357-1365.

When is the combination of antiplatelet and anticoagulant drugs necessary?

Athanasios G. Pipilis, Andriani Nikolaou, Stamatia Makrygiannis

1st Cardiac department, Diagnostic and Therapeutic Centre of Athens "HYGEIA"

The combination of antiplatelet and anticoagulant drugs should only be used in specific situations and be prescribed with rules to avoid any excess bleeding episodes. Usually, the problem arises when a patient with a clear indication for oral anticoagulation, such as atrial fibrillation or mechanic valve, presents with a disease that requires antiplatelet therapy, such as coronary or peripheral vascular disease. The combination may not be always necessary, but if not it should be used for the shorter possible time with the lowest effective doses of antithrombotic drugs. In this article we review the indications for such co-administration and present what the current guidelines propose.

Keyword: antiplatelet drugs, anticoagulant drugs