

Διάρκεια Διπλής Αντισταθμιστικής Αγωγής Μετά από Αγγειοπλαστική

Σ. ΤΖΗΚΑΣ, Ι. ΔΟΥΝΔΟΥΛΑΚΗΣ,
Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Β. ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ

Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ,
«Ιπποκράτειο» ΓΝΘ, Θεσσαλονίκη

Λέξεις Ευρετηρίου:

Αντισταθμιστική, Στεφανιαία νόσος,
Αγγειοπλαστική, Στέντιν

Δρ Στέργιος Τζίκας

Επεμβατικός Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Θ.
Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642 Θεσσαλονίκη
Τηλ: +30 23 10 89 2605
Fax: +30 23 10 89 2605
E: tzikas@auth.gr
W: www.3rdcardio.gr

Η εμφάνιση των στεφανιαίων μεταλλικών ενδοπροθέσεων στα μέσα της δεκαετίας του '80 αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου. Ταυτόχρονα όμως γεννήθηκαν δύο νέες νοσολογικές οντότητες, δυνητικά θανατηφόρες: η επαναστένωση και η θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης.¹ Η συχνότητα της επαναστένωσης ελαττώθηκε με την χρήση των ενδοπροθέσεων που εκλύουν φάρμακο (Drug Eluting Stents, DES), ενώ η θρόμβωση της ενδοπρόθεσης σχεδόν εξαλείφθηκε με την εμφάνιση των νεότερης γενιάς DES καθώς επίσης και με τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, δηλαδή της χορήγησης συνδυασμού ασπιρίνης και αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά την τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης για την πρόληψη θρόμβωσης. Η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας αποτελεί θέμα αντιπαράθεσης και επιστημονικής έρευνας. Εξαρτάται κυρίως από τον τύπο της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, από την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου (σταθερή νόσος ή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) καθώς επίσης και από τα χαρακτηριστικά του ασθενή που διαμορφώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ενός μελλοντικού ισχαιμικού ή αιμορραγικού συμβάματος.

Σύμφωνα και με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από την ACC/AHA του 2016 μετά την τοποθέτηση DES η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με προσθήκη αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, ή τικαγρελόρη) θα πρέπει να δίνεται για τουλάχιστον 12 μήνες (Κλάση I), μάλιστα προτείνεται σε ασθενείς χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές και χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας συνέχιση της διπλής αγωγής ακόμα και πάνω από 12 μήνες (Κλάση IIb).² Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες διαφοροποιούνται, προτείνοντας μικρότερης διάρκειας Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) μετά την εμφύτευση DES (6 μήνες σε σταθερή νόσο, 12 μήνες σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο).^{3,4}

Πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να δώσουν λύση στο ερώτημα της βέλτιστης διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μετά την τοποθέτηση DES.³⁻¹² Παρουσιάζουν όμως σημαντική ετερογένεια όσον αφορά το σχεδιασμό, τους πληθυσμούς, τα θεραπευτικά σχήματα και τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς επίσης και το είδος του DES, ενώ τα εξαγόμενα αποτελέσματα συχνά είναι αντικρουόμενα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Γενικά, διάρκεια θεραπείας μικρότερη από 12 μήνες δεν φαίνεται να προκαλεί περισσότερα ισχαιμικά συμβάματα, ενώ παρουσιάζει και το πλεονέκτημα των λιγότερων αιμορραγικών συμβαμάτων.^{13,14} Παραμένει όμως, ένα μικρό ποσοστό εμφάνισης καθυστερημένης θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης. Αντίθετα, σε μελέτες που εξετάζουν διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη από 1 έτος, υπάρχει τάση εμφάνισης περισσότερων αιμορραγιών και λιγότερων ισχαιμικών συμβαμάτων.^{7,9,10}

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης

Κατά την περίοδο μετά την εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού ισχαιμικού επεισοδίου λόγω της τάσης για δημιουργία θρόμβου στο σημείο παρουσίας του μεταλλικού υλικού στο αγγειακό τοίχωμα. Ο κίνδυνος αυτός σταδιακά ελαττώνεται μετά την ενδοθηλιοποίηση του μεταλλικού σκελετού της ενδοπρόθεσης. Τα οφέλη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας κατά την περίοδο αυτή είναι ξεκάθαρα.¹⁵ Σε αρχικές μελέτες που αφορούσαν ασθενείς που έλαβαν Bare Metal Stents (BMS), η συχνότητα θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης ήταν σημαντικά μικρότερη με συνδυασμό ασπιρίνης-πικλοπιδίνης συγκριτικά με μονοθεραπεία ασπιρίνης (ή ασπιρίνη και βαρφαρίνη).¹⁶

Μετά από μία τυχαίοποιημένη μελέτη (CLASSICS) που έδειξε όμοια αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε τικλοπιδίνη και κλοπιδογρέλη, αλλά καλύτερο προφίλ ασφάλειας με την κλοπιδογρέλη, η χρήση της τικλοπιδίνης μειώθηκε δραματικά, ενώ σήμερα χρησιμοποιείται πολύ σπάνια.¹⁷ Σε άλλη μελέτη ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν επιπρόσθετα στην ασπιρίνη κλοπιδογρέλη ή placebo μετά την τοποθέτηση stent. Ένα έτος μετά, η κλοπιδογρέλη σχετίστηκε με 26.9% (p<0.02) σχετική μείωση θανάτου, εμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου, με μία τάση για αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (p<0.07).¹⁸

Στη μελέτη CURE, ασθενείς με NSTEMI-ACS που λάμβαναν ασπιρίνη, τυχαίοποιήθηκαν σε επιπρόσθετη χορήγηση κλοπιδογρέλης ή placebo για 3-12 μήνες. Η κλοπιδογρέλη ελάττωσε την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος (9.3 έναντι 11.4%, P < 0.001), αλλά αυξήθηκε ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (p<0.001).¹⁹ Στην υποομάδα ασθενών που διενεργήθηκε αγγειοπλαστική (μελέτη PCI-CURE), η προσθήκη κλοπιδογρέλης σχετίστηκε με ελάττωση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος ή ανάγκης για επαναγγείωση (p<0.03).²⁰

Νεότερες μελέτες συνέκριναν θεραπείες με ισχυρότερους P2Y12 αναστολείς. Στη μελέτη TRITON-TIMI 38, μέσου προς υψηλού κινδύνου ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που οδηγήθηκαν σε αγγειοπλαστική τυχαίοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη για 6-15 μήνες πέραν της ασπιρίνης. Ενώ η επίπτωση καρδιαγγεια-

κού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος ή με θανατηφόρου εγκεφαλικού ήταν μικρότερη με την πρασουγρέλη (p=0.001), ο κίνδυνος για αιμορραγία ήταν αυξημένος (p<0.03).²¹

Στη μελέτη PLATO, >18.000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαίοποιήθηκαν σε τικαγρελόρη ή κλοπιδογρέλη επιπρόσθετα σε ασπιρίνη για 6-12 μήνες. Η επίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος ή εγκεφαλικού στους 12 μήνες ήταν μικρότερη με τικαγρελόρη έναντι κλοπιδογρέλης (9.0 vs 10.7%, p<0.0025), χωρίς διαφορά στις συνολικές (p<0.88) ή μείζονες (p<0.38) αιμορραγίες (σύμφωνα με τους ορισμούς της μελέτης).²²

Εκτός από την ελάττωση του κινδύνου θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, φαίνεται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ελαττώνει τον αριθμό των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων που δεν σχετίζονται με την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης. Αυτό τεκμηριώνεται από τα εξής γεγονότα: i) Σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα που αντιμετωπίζονται συντηρητικά, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ελαττώνει τη συχνότητα των εμφραγμάτων συγκριτικά με την ασπιρίνη ως μονοθεραπεία. ii) Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54, που συνέκρινε την τικαγρελόρη με placebo σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος 1 έως 3 έτη πριν, το σύμπλοκο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εμφανίσθηκε σπανιότερα με την τικαγρελόρη σε σχέση με το placebo στα 3 έτη παρακολούθησης με κόστος την αύξηση του κινδύνου μείζονων αιμορραγιών.²³ iii) Στη μελέτη DAPT, η οποία έδειξε μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων και θρομβώσεων σε παρατεταμένη θεραπεία με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) για 30 μήνες έναντι 12 μηνών μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, μειώθηκε επίσης ο αριθμός εμφραγμάτων που δεν σχετίζονταν με το σημείο της τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης (1.8 έναντι 2.9 %; [HR] 0.59; p<0.001). Αυτή η διαφορά αποτέλεσε το 55% της μείωσης του συνολικού αριθμού εμφραγμάτων στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Βέβαια το κλινικό όφελος μετριάστηκε και σε αυτή τη μελέτη από την αύξηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων.¹¹

ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Πολλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που τοποθετήθηκε DES συνέκριναν μικρότερης διάρκειας DAPT (3- 6 μήνες) με 12 μήνες DAPT.^{3,5,6,8,9,12,24} Οι μελέτες αυτές είχαν σημαντικούς περιορισμούς (με-

λέτες μη κατωτέρας, με μικρό μέγεθος δείγματος, κυρίως χαμηλού κινδύνου ασθενείς, με μικρό ποσοστό προσφάτου εμφράγματος) ενώ τα κύρια καταληκτικά σημεία (ισχαιμικά συμβάντα, θρόμβωση του stent, αιμορραγίες) εμφανίσθηκαν σε μικρό ποσοστό κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Τα αποτελέσματά τους δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent με τη μικρότερης διάρκειας DAPT, ενώ υπήρχαν λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε σε πολλές μετα-αναλύσεις.²⁵⁻²⁹

Η εμφάνιση των στεφανιαίων μεταλλικών ενδοπροθέσεων στα μέσα της δεκαετίας του '80 αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου. Ταυτόχρονα όμως γεννήθηκαν δύο νέες νοσολογικές οντότητες, δυνητικά θανατηφόρες: η επαναστένωση και η θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης. Η συχνότητα της επαναστένωσης ελαττώθηκε δραστικά με την χρήση ενδοπροθέσεων που εκλύουν φάρμακο, ενώ η θρόμβωση της ενδοπρόθεσης σχεδόν εξαλείφθηκε με τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, με κόστος την εμφάνιση αιμορραγικών συμβαμάτων.

Συμπερασματικά, η μικρότερης διάρκειας DAPT μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς που τοποθετήθηκαν νεότερης γενιάς (everolimus- ή zotarolimus-eluting) DES, τα οποία παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά θρόμβωσης και εμφραγμάτων συγκριτικά με τα σπανίως πλέον χρησιμοποιούμενα πρώτη γενιάς (e.g., sirolimus- ή raplitalaxel-eluting) DES, καθώς επίσης και σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.^{42,46}

Όσον αφορά τα BMS ο κίνδυνος για θρόμβωση του stent είναι μεγαλύτερος τις πρώτες μέρες ή εβδομάδες μετά την εμφύτευση, αφού η ενδοθηλιοποίηση τους γίνεται γρηγορότερα.³⁰ Έτσι, η λήψη DAPT κρίνεται απαραίτητη κατά τον πρώτο μήνα από την εμφύτευση του stent.

Την τελευταία δεκαετία ξεκίνησε η χρήση των βιοαπορροφήσιμων stents, για τα οποία η βέλτιστη διάρκεια DAPT δεν είναι γνωστή. Από μία μελέτη που συνέκρινε 6 έναντι 12 μήνες DAPT μετά από

εμφύτευση βιοαπορροφήσιμου stent φάνηκε ότι η θεραπεία διάρκειας 6 μηνών δεν υπήρξε κατώτερη των 12 όσον αφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο οφέλους μεταξύ των δύο ομάδων.³¹

ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες που κυρίως περιέλαβαν ασθενείς που τοποθετήθηκε DES συνέκριναν τη μακροχρόνια DAPT (18 έως 48 μήνες) με 6 έως 12 μήνες DAPT.^{4,7,9-11,32-34} Στις περισσότερες από αυτές (PRODIGY, DES-LATE, and ARCTIC-Interruption) υπήρξαν ουδέτερα αποτελέσματα όσον αφορά το όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας.

Στη μεγαλύτερη από τις προαναφερθείσες μελέτες, τη μελέτη DAPT, (9.961 ασθενείς που έλαβαν DES-περίπου οι μισοί ασθενείς 1^{ης} γενιάς και οι υπόλοιποι 2^{ης} γενιάς- λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου στο 38% ή οξείος στεφανιαίου συνδρόμου στο 62% και είχαν ήδη λάβει DAPT για 1 έτος χωρίς επιπλοκές), η συνέχιση της αγωγής (πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη) για ακόμη 18 μήνες είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά ελάττωση 1% της εμφάνισης καθυστερημένης θρόμβωσης του stent, 2.0% μείωση των εμφραγμάτων, 1.6% μείωση των MACE (θάνατος, έμφραγμα ή εγκεφαλικό) και 0.9% αύξηση των μέσης και μεγάλης βαρύτητας αιμορραγιών.

Συνολικά για τις παραπάνω μελέτες, για αύξηση της DAPT για επιπλέον 18 έως 36 μήνες μετά από DES βρέθηκε μείωση της εμφάνισης καθυστερημένης θρόμβωσης και ισχαιμικών επιπλοκών περίπου 1-2% και αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών περίπου 1%. Μεγαλύτερο όφελος παρουσίασαν οι ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν ιστορικό εμφράγματος.³⁵

Σε μία post-hoc ανάλυση 4703 ασθενών που έλαβαν 2^{ης} γενιάς DES (everolimus-eluting stent) τα αποτελέσματα ήταν όμοια με αυτά της συνολικής μελέτης,³⁶ ενώ από την ανάλυση 1687 ασθενών που έλαβαν BMS στη μελέτη DAPT, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες όσον αφορά τη θρόμβωση του stent, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος, έμφραγμα ή εγκεφαλικό) και τις μείζονες αιμορραγίες (0.5 έναντι 1.11% [HR 0.49, 95% CI 0.15-1.64], 4.04 έναντι 4.69 [HR 0.92, 95% CI 0.57-1.47], και 2.01 έναντι 0.90 [p = 0.07]).³⁷

Πολλαπλές μετα-αναλύσεις που συμπεριέλαβαν τις παραπάνω μελέτες έχουν διενεργηθεί.^{25-28,38} Η μεγαλύτερη από αυτές συμπεριέλαβε 10 μελέτες με 33.051 ασθενείς που έλαβαν κυρίως νεότερης γενιάς DES με τα εξής αποτελέσματα: δεν υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση θανάτου, μείζονος αιμορ-

ραγίας ή θρόμβωσης του stent σε σύγκριση DAPT διάρκειας είτε 12 μηνών έναντι 3-6 μηνών είτε 18-48 μηνών έναντι 6-12 μηνών.²⁵

Ένα απρόσμενο αποτέλεσμα στη μελέτη DAPT ήταν η οριακά σημαντική αύξηση της θνητότητας (2.3% vs 1.8%, 0.5% απόλυτη αύξηση, $p=0.04$) στην ομάδα της μακροχρόνιας θεραπείας (30 μήνες DAPT) η οποία συνέβη λόγω σημαντικής αύξησης των μη καρδιαγγειακών θανάτων (κυρίως καρκίνος), χωρίς αύξηση καρδιαγγειακών θανάτων και μη σημαντική αύξηση θανατηφόρων αιμορραγιών.³⁸

Τα αποτελέσματα από μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις είναι αντικρουόμενα. Κάποιες ανέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας από οποιαδήποτε αίτιο (όχι όμως καρδιαγγειακό),^{27,28,39} ενώ άλλες δεν ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας λόγω παρατενιόμενης DAPT.^{28,39,40}

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο μπορούν να ταξινομηθούν σε: i) φαρμακολογικούς παράγοντες (πρώιμη διακοπή της DAPT), ii) χαρακτηριστικά του stent (παλαιότερης γενεάς stent, μη καλή έκπτυξη, stent μικρά σε διάμετρο και μεγάλα σε μήκος, stent σε δικασμούς και περιπτώσεις με επαναστένωση), iii) χαρακτηριστικά του ασθενή (προχωρημένη ηλικία, διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, διάχυτη στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, κακοήθεια)

Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο μπορούν να ταξινομηθούν σε: i) φαρμακολογικοί παράγοντες (συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών, λήψη αντιπηκτικών, αυξημένη διάρκεια DAPT, λήψη κορτιζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων), ii) χαρακτηριστικά του ασθενή (προχωρημένη ηλικία, χαμηλό σωματικό βάρος, γυναικείο φύλο, ιστορικό αιμορραγίας ή αιμορραγική διάθεση, αναιμία, διαβήτης, νόσος του γαστρεντερικού, ηπατοπάθεια, νεφρική δυσλειτουργία, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, κακοήθεια).

Πολλοί παράγοντες ευθύνονται τόσο για αυξημένο ισχαιμικό όσο και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ σε κάποιους ασθενείς συνυπάρχουν παράγοντες αυξημένου ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Έτσι πολλές φορές είναι δύσκολη η εκτίμηση οφέλους/κινδύνου και η απόφαση για τη διάρκεια της DAPT σε ασθενείς που τοποθετήθηκε stent. Για τη λήψη τέτοιων αποφάσεων θα έπρεπε να λαμβάνονται υπόψη ο κίνδυνος ισχαιμικού/αιμορραγικού

συμβάματος, οι μέχρι σήμερα πληροφορίες από τις μελέτες καθώς επίσης και οι προτιμήσεις του ασθενή. Στο παρελθόν έχουν προταθεί διάφορα score εκτίμησης κινδύνου, τα οποία δεν είναι καλά τεκμηριωμένα,⁴¹⁻⁴³ ενώ πρόσφατα μετά από ανάλυση των δεδομένων της Dual Antiplatelet Therapy Study δημιουργήθηκε ένα νέο score ("DAPTscore"). Το score αυτό υπολογίζεται σε ασθενείς που έλαβαν DAPT για 1 χρόνο μετά την τοποθέτηση stent και δεν εμφάνισαν σημαντικά ισχαιμικά ή αιμορραγικά συμβάντα. Παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του DAPT score είναι οι εξής: ηλικία, διαβήτης, κάπνισμα, προηγούμενη αγγειοπλαστική ή έμφραγμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα εξώθησης <30%, έμφραγμα κατά την προσέλευση του ασθενή, αγγειοπλαστική σε φλεβικό μόσχευμα, διάμετρος του stent <3mm, χρήση paclitaxel-eluting stent.

Σε περίπτωση υψηλού score (≥ 2) η μεγαλύτερης διάρκειας DAPT (επιπλέον 30 μήνες) ευνοεί το λόγο οφέλους/κινδύνου, αφού ελαττώνονται περαιτέρω τα (ισχαιμικά και αιμορραγικά) συμβάντα.⁴⁴ Αντίθετα, σε περίπτωση χαμηλού DAPTscore (<2) η μεγαλύτερης διάρκειας DAPT δεν ευνοεί το λόγο οφέλους/κινδύνου, αφού τα συμβάντα (άθροισμα ισχαιμικών και αιμορραγικών) αυξάνονται. Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δε μπορούν να λάβουν DAPT για περισσότερο από 1 μήνα λόγω ενεργού αιμορραγίας ή επικείμενου χειρουργείου μπορεί να προτιμηθεί η εμφύτευση BMS.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Η ασπιρίνη αποτελεί απαραίτητο συστατικό της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Φαίνεται ότι δόσεις ακόμη και 30-50mg παρουσιάζουν ικανοποιητική αντιαιμοπεταλιακή δράση.⁴⁵ Όσον αφορά την προστασία από ισχαιμικά συμβάντα, χαμηλότερες δόσεις (75mg - 150mg) παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με τις υψηλότερες δόσεις είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη,⁴⁶ ενώ χαμηλότερες δόσεις (≤ 100 mg) σχετίζονται με λιγότερες αιμορραγίες συγκριτικά με υψηλότερες δόσεις είτε χορηγούνται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη.⁴⁷

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η βέλτιστη δοσολογία της ασπιρίνης (75-100mg ημερησίως εφ'όρου ζωής) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που λαμβάνουν DAPT είναι καλά τεκμηριωμένη. Αξίζει να σημειωθεί πως η δραστηριότητα της τικαγρελόρης φαίνεται να μειώνεται σε συγχρόνηση υψηλότερων δόσεων ασπιρίνης (≥ 300 mg ημερησίως) συγκριτικά με χαμηλότερες δόσεις. (≤ 100 mg ημερησίως).⁴⁸

ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ P2Y12

Στη μελέτη PLATO σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χορηγήθηκε τικαγρελόρη 90mg δύο φορές ημερησίως η οποία συγκρίθηκε με κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως αμφοτέρως σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Τόσο σε ασθενείς με ανάσπαση όσο και σε ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST η θεραπεία με τικαγρελόρη, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, μείωσε σημαντικά το ποσοστό των θανάτων από αγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, χωρίς αύξηση του ποσοστού της συνολικής μείζονος αιμορραγίας.

Η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας αποτελεί θέμα αντιπαράθεσης και επιστημονικής έρευνας. Εξαρτάται κυρίως από τον τύπο της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, από την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου (σταθερή ή ασταθής νόσος) καθώς επίσης και από τα χαρακτηριστικά του ασθενή που διαμορφώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ενός μελλοντικού ισχαιμικού ή αιμορραγικού συμβάματος.

Σε ασθενείς της μελέτης TRITON-TIMI 38 χορηγήθηκε πρασουγρέλη 10mg ημερησίως έναντι κλοπιδογρέλης 75mg ημερησίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Και στις δύο μελέτες παρουσιάστηκε όφελος όσον αφορά τις ισχαιμικές επιπλοκές και τις θρομβώσεις του stent, με κόστος περισσότερες αιμορραγίες. Στην περίπτωση της πρασουγρέλης (συγκρινόμενη με κλοπιδογρέλη), δεν υπήρχε καθαρό όφελος σε ασθενείς ≥ 75 ετών και < 60 kg, ενώ ήταν κατώτερη σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού εμφράκτου ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι παραπάνω δόσεις που μελετήθηκαν αποτελούν και τις προτεινόμενες, από τις κατευθυντήριες οδηγίες, δόσεις για ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

Όμως πολλές μελέτες διεξάγονται για να εξετάσουν το ενδεχόμενο όφελος από την προσαρμογή της δόσης του αντιαιμοπεταλιακού ανάλογα με τις ανάγκες και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Έτσι, έχει φανεί ότι η χαμηλή δόση πρασουγρέλης (5mg) προκαλεί όμοιο επίπεδο αναστολής αιμοπεταλίων

σε χαμηλού σωματικού βάρους ασθενείς συγκριτικά με τη δόση των 10mg σε μεγαλύτερου σωματικού βάρους ασθενείς.⁴⁹ Ακόμη, η χαμηλή δόση πρασουγρέλης (3.75mg) προκάλεσε μεγαλύτερη ελάττωση ισχαιμικών συμβαμάτων συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη (75mg) χωρίς αύξηση των αιμορραγιών σε έναν Ιαπωνικό πληθυσμό με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίστηκε με αγγειοπλαστική.⁵⁰ Στη μελέτη ANTARCTIC, μελετάται η αποτελεσματικότητα της χαμηλής δόσης πρασουγρέλης (5mg) σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁵¹

Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος 1-3 έτη πριν, δοκιμάστηκαν δόσεις 60mg και 90mg τικαγρελόρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό ασπιρίνη. Η δοσολογία των 60mg φαίνεται να υπερέχει όσον αφορά το λόγο οφέλους/κινδύνου στον πληθυσμό της μελέτης (ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος πριν 1-3 χρόνια).²³ Στη μελέτη GLOBAL LEADERS μελετάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με τικαγρελόρη μετά από 1 μήνα διπλής αγωγής με ασπιρίνη/τικαγρελόρη κατόπιν εμφύτευσης stent.⁵²

Μελέτες που έγιναν με σκοπό την εξατομίκευση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας βασισμένη στον έλεγχο της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και γενετικές δοκιμασίες παρουσιάζουν ουδέτερα μέχρι στιγμής αποτελέσματα.⁵³⁻⁵⁷ Οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μπορεί να έχουν ένα ρόλο σε επιλεγμένους ασθενείς (πχ. με θρόμβωση του stent και με αιμορραγικά συμβάματα), ενώ η έρευνα στο πεδίο της επιλογής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ανάλογα με γενετικές δοκιμασίες συνεχίζεται (RAPIDMANAGE [NCT02044146], TAILOR-PCI [NCT01742117]).

Ειδικές περιπτώσεις όσον αφορά την DAPT και τη διάρκειά της

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΤΟΥ STENT

Μετά από μία ανάλυση του SCAAR registry το 2006 είχαν εκφραστεί ανησυχίες για τον ενδεχόμενο κίνδυνο καθυστερημένης θρόμβωσης των DES.⁵⁸ Σε μία πρόσφατη ανάλυση του ίδιου registry, που περιείχε δεδομένα από 7ετή παρακολούθηση 177.448 ασθενών, τα DES συσχετίστηκαν με σημαντικά λιγότερα επεισόδια θρόμβωσης του stent στους 12 μήνες αλλά με περισσότερα επεισόδια θρόμβωσης μετά τους 12 μήνες. Όμως ο σχετικός κίνδυνος της θρόμβωσης του stent μετά το πρώτο έτος ήταν αυ-

ξημένος στα πρώτης γενιάς DES συγκριτικά με τα BMS (1.81; 95% CI 1.44–2.28, P= 0.001), ενώ δεν υπήρχε διαφορά για τα νεότερης γενιάς DES.

Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης της πιο πρόσφατης μελέτης DAPT, όπου φάνηκε η μεγαλύτερη ασφάλεια των DES συγκριτικά με τα BMS όσον αφορά τον μακροχρόνιο κίνδυνο της θρόμβωσής τους.⁵⁹

Στο σημείο αυτό υπάρχει και ασυμφωνία μεταξύ ευρωπαϊκών και αμερικανικών οδηγιών όσον αφορά τη διάρκεια της DAPT μετά την εμφύτευση DES. Οι Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μια ελάχιστη διάρκεια 12 μήνες DAPT², ενώ οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συνιστούν 6-12 μήνες DAPT.^{3,4} Ειδικότερα μάλιστα και οι δύο προτείνουν αν είναι δυνατόν να προτιμάται η πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Βέβαια δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι τα νέας γενιάς DES έχουν βελτιωμένο σημαντικό προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τους προηγούμενους ομολόγους τους και ως εκ τούτου μάλλον δεν απαιτούν την επέκταση της DAPT πάνω από 12 μήνες.^{3,4}

«ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ»

Πρώρη διακοπή της κλοπιδογρέλης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση του stent. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ακόμα και η διακοπή της μακροχρόνιας χρήσης της κλοπιδογρέλης μπορεί να σχετίζεται με κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες μέσα σε 90 ημέρες από αυτήν.⁶⁰⁻⁶² Οι υποκείμενοι μηχανισμοί του φαινομένου αυτού δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν (i) αύξηση της προθρομβωτικής δραστηριότητας, (ii) αύξηση της προφλεγμονώδους δραστηριότητας, (iii) απώλεια συνέργειας μεταξύ ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης (iv), ή συνδυασμός των παραπάνω.⁶³ Μάλιστα αναφέρεται πως η σχετική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις 90 ημέρες μετά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης είναι σχεδόν δύο φορές υψηλότερη από ό,τι αργότερα (δηλαδή 91-360 ημέρες).⁶¹ Αυτό που μένει τώρα να φανεί είναι αν το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα και με τη χρήση των πιο ισχυρών P2Y12 (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη).

DAPT ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ

Το 2009 ο αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) εξέδωσε προειδοποίηση σχετικά με τη συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλης) και κλοπιδογρέλης λόγω του

της κοινής μεταβολικής οδού μέσω του κυτοχρώματος CYP 2C19, που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση δραστηριότητας της κλοπιδογρέλης.⁶⁴ Το γεγονός αυτό αποτελεί ακόμη και στις μέρες μας αντικείμενο ερευνητικών διαφωνιών.⁶⁵⁻⁶⁷

Παρόλα αυτά οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν πως αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης γαστρεντερικής αιμορραγίας που αντιμετωπίζονται με DAPT (Κλάση I).⁶⁸ Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων σε προχωρημένη ηλικία και τα άτομα με ταυτόχρονη χρήση βαρφαρίνης, στεροειδή ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η χρήση των PPIs είναι λογική (Κλάση IIa). Τέλος, η τακτική χρήση PPIs δεν συνιστάται για ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό (κανένα όφελος).

«ΤΡΙΠΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»

Στις περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τον καθορισμό της διάρκειας της DAPT αποκλείστηκαν οι ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικά, ως εκ τούτου το ζήτημα της τριπλής αγωγής δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται ότι η τριπλή αγωγή σε σύγκριση με την αποκλειστική λήψη αντιπηκτικών από το στόμα, αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο κατά 2-3 φορές.^{69,70}

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μία μεγάλη και πρόσφατη μετά-ανάλυση των D'Ascenzo et al, η οποία μάλιστα θέτει σε συζήτηση την πιθανή χρήση συνδυασμού κλοπιδογρέλης με από του στόματος αντιπηκτικά (διπλός συνδυασμός) η οποία δεν φαίνεται να σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με αύξηση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι στατιστικά σημαντικά μειωμένος σε σχέση με την τριπλή αγωγή,⁷¹ γεγονός που είχε δείξει αρχικά και η μελέτη WOEST.⁷²

Επιπλέον, η μελέτη ISAR-TRIPLE προσπάθησε να εξετάσει αν η μικρότερης διάρκειας χορήγηση κλοπιδογρέλης (σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν ασπιρίνη και από του στόματος αντιπηκτική αγωγή) είχε κάποιο κλινικό όφελος, κάτι που δεν φάνηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής.⁷³

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες: 1) Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογεί των ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενή με τη χρήση επικυρωμένων εργαλείων (π.χ., CHA2DS2-Vasc, HAS-BLED), 2) Αν επιλεγθεί τριπλή αγωγή η διάρκειά της θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη, 3) Διπλή θεραπεία (από του στόμα-

τος αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς, 4) Τιμή INR 2,0-2,5 είναι η επιθυμητή, 5) Η κλοπιδογρέλη είναι ο αναστολέας P2Y12 που θα πρέπει να προτιμάται, 6) Χαμηλής δόσης (≤ 100 mg ημερησίως) ασπιρίνη θα πρέπει να χορηγείται, 7) PPIs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας και γενικά με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.²

Σε ότι αφορά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) δεν υπάρχουν επι του παρόντος αποτελέσματα από καμία προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που να έχει συγκρίνει τη χρήση τους έναντι βαρφαρίνης στο πλαίσιο διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ως εκ τούτου δεν υπάρχουν ακόμη σημαντικά επιστημονικά δεδομένα που να δικαιολογούν τη χρήση τους επιπρόσθετα της DAPT σε ασθενείς που χρήζουν επιπλέον αντιπηκτικής αγωγής (πχ. ασθενείς με εμφύτευση stent και κολπική μαρμαρυγή ή μεταλικές βαλβίδες).^{74,75}

Με ενδιαφέρον αναμένονται περι τα τέλη του 2017 δεδομένα από νεότερες μελέτες, οι οποίες αυτή τη στιγμή βρίσκονται στο στάδιο εισαγωγής ασθενών (REDUAL-PCI, PIONEER-AF, AUGUSTUS) και συγκρίνουν διαφόρους συνδυασμούς νεότερων αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς που σήμερα χρήζουν “τριπλής” θεραπείας.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ασθενείς που παραπέμπονται σε χειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ένα σύννηθες πρόβλημα στην κλινική πράξη. Σίγουρα η προσέγγιση που θα επιλεγεί εξαρτάται από τον επείγοντα ή μη χαρακτήρα της επέμβασης αλλά και τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς.

Είναι προφανές ότι αν δύναται να καθυστερήσει το χειρουργείο έως την ολοκλήρωση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής προτιμάται αυτή η λύση. Αν δεν μπορεί να καθυστερήσει σε τέτοιο βαθμό τότε τίθεται προς συζήτηση μικρότερη διάρκεια της αγωγής με ελάχιστα όρια τον ένα μήνα για την διπλή αγωγή, ιδανικά 3 μήνες για BMS και 6 μήνες για νέας γενιάς DES, σε ασυμπτωματικούς ή ασθενείς με σταθερή καρδιακή νόσο που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Η ασπιρίνη καλό είναι να μην διακόπτεται σε καμία περίπτωση. Ειδικά για την περίπτωση επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και για ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου η συνέχιση της

θεραπείας με αναστολέα P2Y12 φαίνεται να συνίσταται, μεριμνώντας βέβαια παράλληλα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας. Σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η διακοπή της DAPT (διακοπή της κλοπιδογρέλης ή τικαγρελόρης 5 ημέρες και πρασουγρέλης για 7 ημέρες) πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ενώ συνεχίζει η θεραπεία με ασπιρίνη μάλλον είναι η καλύτερη λύση με επανέναρξη της DAPT (συμπεριλαμβανομένων των δόσεων φόρτισης των θειενοπυριδινών) το συντομότερο δυνατόν μετά την επέμβαση.

Τέλος δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι η φροντίδα για τον κάθε ασθενή καλό είναι να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τους σχετικούς κινδύνους αιμορραγίας και θρόμβωσης του stent. Η ηπαρίνη δεν συνίσταται ως εναλλακτική θεραπεία σε καμία περίπτωση, ενώ όπως προαναφέραμε η ασπιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται μόνο σε απόλυτη ανάγκη.²

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Όσον αφορά τα νεότερα δεδομένα, φαίνεται ότι και αυτά ακόμα βρίσκονται σε σύγκρουση. Από την μία πλευρά η μελέτη NIPPON (μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη όχι διπλή-τυφλή μελέτη) ανέδειξε ότι η εξάμηνη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν υστερεί στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την δεκαοκτάμηνη διάρκεια με την υποσημείωση ότι η διάρκεια παρακολούθησης σε αυτή την μελέτη των ασθενών μπορεί να μην ήταν αρκετή. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη DAPT (διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη) έδειξε ότι η συνέχιση αγωγής θειενοπυριδίνης μείωσε το ποσοστό του εμφράγματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: DAPT Score

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΠΟΝΤΟΙ
Ηλικία >75	-2
Ηλικία 65-75	-1
Ηλικία <65	0
Κάπνισμα	+1
Σακχαρώδης Διαβήτης	+1
OEM κατά την εισαγωγή	+1
Προηγούμενη PCI ή παλιό OEM	+1
Stent που εκλύουν Paclitaxel	+1
Διάμετρος Stent < 3mm	+1
KA ή Κλάσμα εξώθησης < 30%	+2
Stent σε φλεβικό μόσχευμα	+2

Συνολικό σκορ: Από -2 έως +10

Άθροισμα ≥ 2 σχετίζεται με αναλογία σφάλους/κινδύνου που ευνοεί την παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. KA: Καρδιακή ανεπάρκεια, PCI: Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προτεινόμενη αγωγή μετά από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (Stent) σε διαφορετικά κλινικά σενάρια

Κλινικό Σενάριο	Κατηγορία	Τύπος Πρόθεσης	Χρόνος	Αγωγή
			Κατόπιν	Αγωγή
CAD	SAP	BMS	1 Μήνα	Clopidogrel + ASA
			Κατόπιν	ASA
		DES	6-12 Μήνες	Clopidogrel + ASA
			Κατόπιν	ASA
	ACS	BMS	12 Μήνες	Ticagrelor / Prasugrel + ASA
			Κατόπιν	ASA
		DES	12 Μήνες	Ticagrelor / Prasugrel + ASA
			Κατόπιν	ASA
LM	DES	12 Μήνες	Ticagrelor / Prasugrel + ASA	
		Κατόπιν	ASA	
CAD + AFIB	SAP	BMS	1 Μήνας	Clopidogrel + ASA + Warfarin (INR 2.0-2.5) + PPI *
			Κατόπιν	Warfarin (INR 2.0-3.0)
		DES	3 Μήνες	Clopidogrel + ASA + Warfarin (INR 2.0-2.5) + PPI *
			9 Μήνες	Warfarin (INR 2.0-3.0) + Clopidogrel / ASA + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (INR 2.0-3.0)
				Warfarin (INR 2.0-3.0)
	ACS	BMS	1 Μήνα	Clopidogrel + ASA + Warfarin (INR 2.0-2.5) + PPI *
			Κατόπιν	Warfarin (INR 2.0-3.0)
		DES	3 Μήνες	Clopidogrel + ASA + Warfarin (INR 2.0-2.5) + PPI
			9 Μήνες	Warfarin (INR 2.0-3.0) + Clopidogrel / ASA + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (INR 2.0-3.0)
				Warfarin (INR 2.0-3.0)
CAD + AVR/MVR	SAP	BMS	1 Μήνα	Clopidogrel + ASA + Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (AVR: INR 2.0-3.0; MVR: INR 2.5-3.5)
		DES	3 Μήνες	Clopidogrel + ASA + Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + PPI
			9 Μήνες	Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + Clopidogrel / ASA + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (AVR: INR 2.0-3.0; MVR: INR 2.5-3.5)
				Warfarin (AVR: INR 2.0-3.0; MVR: INR 2.5-3.5)
	ACS	BMS	1 Μήνα	Clopidogrel + ASA + Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + PPI
			9 Μήνες	Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + Clopidogrel / ASA + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (AVR: INR 2.0-3.0; MVR: INR 2.5-3.5)
		DES	3 Μήνες	Clopidogrel + ASA + Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + PPI
			9 Μήνες	Warfarin (AVR: INR 2.0-2.5; MVR: INR 2.5-3.0) + Clopidogrel / ASA + PPI
			Κατόπιν	Warfarin (AVR: INR 2.0-3.0; MVR: INR 2.5-3.5)

CAD: Coronary Artery Disease (Στεφανιαία Νόσος), **Afib:** Atrial fibrillation (Κολπική μαρμαρυγή), **ACS:** Acute Coronary Syndrome (Οξυ στεφανιαίο σύνδρομο), **SAP:** Stable Angina Pectoris (Σταθερή σπαστική), **LM:** Left Main (Νόσος Στελέχους), **BMS:** Bare Metal Stent (Μεταλλική στεφανιαία ενδοπρόθεση), **DES:** Drug Eluting Stent (Φαρμακευτική στεφανιαία ενδοπρόθεση), **ASA:** Acetylsalicylic acid (Ασπιρίνη), **PPI:** Proton Pump Inhibitor (Αναστολέας αντλίας πρωτονίων), **AVR:** Aortic Valve Replacement (Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας), **MVR:** Mitral Valve Replacement (Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας), **INR:** International Normalized Ratio

Όχι Prasugrel μετά από Εγγεφαλικό ή σε Βάρος <65 Kg ΒΣ ή σε Ηλικία >75ετών

Όχι Ticagrelor σε καρδιακή συχνότητα <50/min; Προσοχή: Δύσπνοια!

* Εναλλακτικά Clopidogrel + Warfarin + PPI (κρίτηρια WOEST Study)

τος του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από την υποκείμενη φαρμακευτική αγωγή και είχε συνεπή αποτελέσματα στην μείωση των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών και των αγγειακών εγκεφαλικών με μία αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Αυτό όμως που θα πρέπει να τονιστεί, είναι το αποτέλεσμα της OPTIDUAL μελέτης η οποία χρησιμοποιώντας το DAPT score (Πίνακας 1) έδειξε ότι όσο υψηλότερη είναι η DAPT βαθμολογία, τόσο μεγαλύτερο είναι το δυνητικό όφελος με την επέκταση της διάρκειας της DAPT, δείχνοντας μία ακόμα φορά ότι πρέπει κάθε ασθενής να προσεγγίζεται ξεχωριστά.^{10,34,44}

Συμπεράσματα

Η ανασκόπηση αυτή προσπαθεί να απαντήσει στα περισσότερα ερωτήματα που μπορεί να προκύψουν κατά τη λήψη της απόφασης για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αλλά και κατά τη διάρκειά της θεραπείας. Παρόλα αυτά σίγουρα υπάρχουν ερωτήματα που ακόμα δεν έχουν απαντηθεί με απόλυτη βεβαιότητα και κάποια που εκτείνονται πέρα από τα όρια αυτής της ανασκόπησης.

Πιο συγκεκριμένα η καλύτερη στρατηγική στην

περίπτωση ασθενούς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και κοιλιακή μαρμαρυγή, η αξιολόγηση του καλύτερου συνδυασμού DAPT όταν ο ασθενής λαμβάνει ήδη αντιπηκτική αγωγή καθώς και η καθιέρωση γενικώς αποδεκτών σκορ για τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης μετά από τοποθέτηση DES μένει να καθοριστούν. Η έρευνα συνεχίζεται και σίγουρα περιμένουμε με τεράστιο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα αυτά που θα ξεκαθαρίσουν το τοπίο γύρω από κάθε παράμετρο της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Όπως έγινε φανερό από την ανασκόπηση η ασπιρίνη σε συνδυασμό με ένα αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂, όπως η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη - θα πρέπει να δοθεί για μια ελάχιστη χρονική περίοδο, συνήθως 6 έως 12 μήνες (Πίνακας 2).

Μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία μπορεί να είναι σωστότερη επιλογή σε ασθενείς με υψηλότερο ισχαιμικό κίνδυνο αλλά χαμηλότερο αιμορραγικό. Για παράδειγμα, άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και εμφύτευση stent θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με DAPT για τουλάχιστον 12 μήνες καθώς αυτή η διπλή αγωγή συνδέεται με μια απόλυτη μείωση στα ποσοστά καθυστερημένης θρόμβωσης του stent και ισχαιμικών επιπλοκών (περίπου 1 έως 2%) έστω και αν παρατηρείται μία αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών (περίπου 1%). Παρατεταμένη DAPT φαίνεται ευνοϊκότερη και για τους ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, με μείωση της συχνότητας ισχαιμικών επεισοδίων (περίπου 1 έως 3%). Όμως και στην περίπτωση αυτή παρατηρείται μια μικρή αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων (περίπου 1%).

Μικρότερης διάρκειας DAPT είναι μία λογική προσέγγιση για τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ., από του στόματος αντιπηκτικά). Επίσης σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ενδοπροθέσεις που αποδεσμεύουν φάρμακα νεότερης γενιάς φαίνεται να είναι καλύτερη επιλογή η αντιμετώπισή τους με μία μικρότερης διάρκειας DAPT.

Τέλος και ίσως το σημαντικότερο όλων είναι ότι δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ποτέ ότι κάθε ασθενής έχει ένα μοναδικό και ιδιαίτερο κίνδυνο για εμφάνιση ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων. Ως εκ τούτου είναι βέβαιο ότι μελλοντικά οι κατευθυντήριες οδηγίες θα ενθαρρύνουν μία εξατομικευμένη αντιμετώπιση και πληρέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου κάνοντας χρήση ειδικών εργαλείων (σκορ) τα οποία εντοπίζουν τις υποομάδες ασθενών που επωφελούνται από αλλαγές του θεραπευτικού σχήματος.

Βιβλιογραφία

1. Serruys, P.W., et al., Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*, 1991. 324(1): p. 13-7.
2. Levine, G.N., et al., 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2016.
3. Kim, B.K., et al., A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(15): p. 1340-8.
4. Valgimigli, M., et al., Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012. 125(16): p. 2015-26.
5. Gwon, H.C., et al., Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012. 125(3): p. 505-13.
6. Feres, F., et al., Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013. 310(23): p. 2510-22.
7. Collet, J.P., et al., Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*, 2014. 384(9954): p. 1577-85.
8. Colombo, A., et al., Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(20): p. 2086-97.
9. Gilard, M., et al., 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(8): p. 777-86.
10. Lee, C.W., et al., Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2014. 129(3): p. 304-12.
11. Mauri, L., et al., Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2155-66.
12. Schulz-Schupke, S., et al., ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015. 36(20): p. 1252-63.
13. El-Hayek, G., et al., Meta-analysis of randomized clinical trials comparing short-term versus long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents. *Am J Cardiol*, 2014. 114(2): p. 236-42.
14. Lip, G.Y., et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010. 137(2): p. 263-72.
15. Airolidi, F., et al., Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 2007. 116(7): p.

- 745-54.
16. Leon, M.B., et al., A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998. 339(23): p. 1665-71.
 17. Bertrand, M.E., et al., Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*, 2000. 102(6): p. 624-9.
 18. Steinhubl, S.R., et al., Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288(19): p. 2411-20.
 19. Yusuf, S., et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345(7): p. 494-502.
 20. Mehta, S.R., et al., Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001. 358(9281): p. 527-33.
 21. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. 357(20): p. 2001-15.
 22. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1045-57.
 23. Bonaca, M.P., et al., Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015. 372(19): p. 1791-800.
 24. Hong, S.J., et al., 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016.
 25. Bittl, J.A., et al., Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2016.
 26. Palmerini, T., et al., Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(11): p. 1092-102.
 27. Palmerini, T., et al., Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015. 385(9985): p. 2371-82.
 28. Giustino, G., et al., Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(13): p. 1298-310.
 29. Navarese, E.P., et al., Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015. 350: p. h1618.
 30. Cutlip, D.E., et al., Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001. 103(15): p. 1967-71.
 31. Han, Y., et al., Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016. 9(2): p. e003145.
 32. Park, S.J., et al., Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2010. 362(15): p. 1374-82.
 33. Campo, G., et al., Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(6): p. 506-12.
 34. Helft, G., et al., Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*, 2016. 37(4): p. 365-74.
 35. Yeh, R.W., et al., Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(20): p. 2211-21.
 36. Hermiller, J.B., et al., Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. 9(2): p. 138-47.
 37. Kereiakes, D.J., et al., Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*, 2015. 313(11): p. 1113-21.
 38. Spencer, F.A., et al., Longer- Versus Shorter-Duration Dual-Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015. 163(2): p. 118-26.
 39. Udell, J.A., et al., Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016. 37(4): p. 390-9.
 40. Montalescot, G., et al., Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(7): p. 832-47.
 41. Rao, S.V., et al., An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. 6(9): p. 897-904.
 42. Jeger, R.V., et al., Tradeoff between bleeding and stent thrombosis in different dual antiplatelet therapy regimens: Importance of case fatality rates and effective treatment durations. *Am Heart J*, 2014. 168(5): p. 698-705.
 43. Baber, U., et al., Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(19): p. 2224-34.
 44. Yeh, R.W., et al., Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2016. 315(16): p. 1735-49.
 45. Montalescot, G., et al., Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris. *Circulation*, 1991. 84(5): p. 2054-62.
 46. Mehta, S.R., et al., Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010.

- 376(9748): p. 1233-43.
47. Serebruany, V.L., et al., Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*, 2005. 95(10): p. 1218-22.
 48. Mahaffey, K.W., et al., Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011. 124(5): p. 544-54.
 49. Jakubowski, J.A., et al., The influence of body size on the pharmacodynamic and pharmacokinetic response to clopidogrel and prasugrel: a retrospective analysis of the FEATHER study. *Thromb Res*, 2014. 134(3): p. 552-7.
 50. Saito, S., et al., Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J*, 2014. 78(7): p. 1684-92.
 51. Cayla, G., et al., Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndrome: design of the randomized antarctic study. *Am Heart J*, 2014. 168(5): p. 674-81.
 52. Vranckx, P., et al., Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*, 2015. 11(7).
 53. Bonello, L., et al., Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(12): p. 919-33.
 54. O'Connor, S.A., et al., Pharmacogenetics of clopidogrel. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(33): p. 5309-27.
 55. Trenk, D., et al., A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(24): p. 2159-64.
 56. Price, M.J., et al., Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011. 305(11): p. 1097-105.
 57. Collet, J.P., et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012. 367(22): p. 2100-9.
 58. Lagerqvist, B., et al., Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 2007. 356(10): p. 1009-19.
 59. Kereiakes, D.J., et al., Stent Thrombosis in Drug-Eluting or Bare-Metal Stents in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. 8(12): p. 1552-62.
 60. Schulz, S., et al., Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 2009. 30(22): p. 2714-21.
 61. Ho, P.M., et al., Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *Jama*, 2008. 299(5): p. 532-9.
 62. Lordkipanidze, M., J.G. Diodati, and C. Pharand, Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther*, 2009. 123(2): p. 178-86.
 63. Sambu, N., T. Warner, and N. Curzen, Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*, 2011. 105(2): p. 211-20.
 64. Bhatt, D.L., et al., Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010. 363(20): p. 1909-17.
 65. Sherwood, M.W., et al., Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*, 2015. 4(11).
 66. Schjerning Olsen, A.M., et al., Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ*, 2015. 351: p. h5096.
 67. Melloni, C., et al., Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015. 8(1): p. 47-55.
 68. Levine, G.N., et al., 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016. 134(10): p. e123-55.
 69. Hansen, M.L., et al., Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010. 170(16): p. 1433-41.
 70. Sorensen, R., 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): p. 1967-74.
 71. D'Ascenzo, F., et al., Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2015. 115(9): p. 1185-93.
 72. Dewilde, W.J., et al., Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013. 381(9872): p. 1107-15.
 73. Fiedler, K.A., et al., Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(16): p. 1619-29.
 74. Roffi, M., 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(3): p. 267-315.

75. Authors/Task Force, M., et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed

in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016.

Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting

Tzikas Stergios, Doundoulakis Ioannis, Triantafyllou Konstantinos, Vassilikos Vassilios.

3rd Department of Cardiology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Abstract

Background

Dual antiplatelet therapy (DAPT) consisting of aspirin and a P2Y₁₂ receptor antagonist, represents the mainstay of pharmacotherapy in patients undergoing coronary stenting. Nonetheless, the optimal duration of DAPT has not yet been elucidated.

Methods

This article aims to provide a contemporary overview of the evidence, current guidelines' recommendations and future perspectives on required DAPT duration after coronary stenting. A thorough search of PubMed, Cochrane and Prospero Database was conducted in order to identify randomized controlled trials, pooled analyses, meta-analyses, current ESC and ACC/AHA guidelines, and data concerning the optimal duration of DAPT.

Results

When deciding about DAPT duration, a clinician should be able to synthesize the medical information and evidence-based data from recent years, and most importantly evaluate the patient-specific characteristics (ischemic and bleeding risks). A series of aspects and special conditions may influence the required duration of DAPT after stenting e.g. the type of the implanted stent (DES or BMS). In addition, there are distinct patient populations that need specific treatment regimens, such as diabetic patients or those on long-term oral anticoagulation.

Conclusion

The widespread introduction into clinical practice of newer-generation DES allows for shortening DAPT duration as also endorsed by practice guidelines. The optimal duration of DAPT therapy varies according to the individuals' risk of ischemic and bleeding complications, with longer or shorter durations of treatment, respectively, that may be considered. Currently ongoing studies are anticipated to further elucidate and integrate our understanding with regard to DAPT.

Abbreviations:

DES: Drug Eluting Stents; ACC/AHA: American Heart Association and American Stroke Association; DAPT: Dual Antiplatelet Therapy; BMS: Bare Metal Stents; NSTEMI: Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome; HR: Hazard Ratio; PPIs: Proton Pump Inhibitors;

Keywords:

Dual Antiplatelet Therapy Duration, Coronary Angioplasty, Coronary Artery Disease