

Άρθρο Ανασκόπησης

Τριπλή Αντιθρομβωτική Αγωγή με Ασπιρίνη, Παράγωγο της Θειενοπυριδίνης και από του Στόματος Αντιπηκτικά σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή που Υποβάλλονται σε Τοποθέτηση Ενδοστεφανιαίας Πρόθεσης

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ², ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΑΚΩΝΑΣ¹, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ²

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών "ΥΓΕΙΑ" και ²1η Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα.

Λέξεις ευρετηρίου:
Αντιθρομβωτική αγωγή, στεφανιαίο stent, αμιορραγία, κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη, κολπική μαρμαρυγή.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
20 Αυγούστου 2009
Ημερ. αποδοχής:
10 Ιανουαρίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Αθανάσιος Πιπιλής

Ερυθρού Σταυρού 4,
151 23 Μαρούσι, Αθήνα
e-mail: a.pipilis@hygeia.gr

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις όλοι οι ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για να μειώσουν την πιθανότητα οξείας ή υποξείας θρόμβωσης του stent.¹ Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο του stent, καθώς τα εκκλύοντα φαρμακευτική ουσία stents (drug eluting stents- DES) απαιτούν τουλάχιστον 6 -12 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ενέχει υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και οι ασθενείς με δύο (ή και έναν) μέτριας βαρύτητας παράγοντες κινδύνου πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά (ΑΠΚ).² Καθώς η ΚΜ και η στεφανιαία νόσος με τοποθέτηση stent είναι συχνές καταστάσεις, δεν είναι σπάνιο να θεραπεύουμε ασθενείς και με τις δύο αυτές κλινικές οντότητες όπου τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ΑΠΚ, θα ήταν αναγκαία. Όμως, υπάρχουν ενδοιασμοί για ενδεχόμενο αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και οι κλινικοί ιατροί παραμένουν αβέβαιοι για τον τρόπο αντιμετώπι-

σης αυτής της δύσκολης κλινικής περίπτωσης, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για να κατευθύνουν την κλινική πρακτική σε αυτές τις καταστάσεις.

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με stents

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει αποδειχθεί επωφελής βραχυχρόνια και μακροχρόνια σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε εκείνους που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI).^{3,4} Ειδικά σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με PCI και τοποθέτηση stent, η βραχυχρόνια αγωγή με ασπιρίνη και ένα θειενοπυριδινικό παράγωγο έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά μικρότερα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με την αγωγή με μόνη την ασπιρίνη ή την ουαροφαρίνη.⁵ Σε μια μεταανάλυση 4 μελετών που περιελάμβαναν 25.000 ασθενείς με τοποθέτηση stent, ο συνδυασμός ασπιρίνης και θειενοπυριδίνης ήταν καλύτερος από τον συνδυασμό ασπιρίνης και ουαροφαρίνης. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο θνητότητας, εμφράγματος και επέμβασης

επαναγγείωσης μειώθηκε κατά 60%, η επίπτωση οξείας ή υποξείας θρόμβωσης του stent μειώθηκε (μη στατιστικά σημαντικά) αλλά με αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (επίσης μη σημαντικά).⁶

Με βάση τα πρωτόκολλα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις η χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης πρέπει να ακολουθεί το εξής σχήμα: ασπιρίνη 162 έως 325 mg ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα μετά από τοποθέτηση απλού stent (bare-metal stent- BMS), για 3 μήνες μετά από τοποθέτηση stent που εκλύει sirolimus (sirolimus-eluting stent- SES), και για 6 μήνες μετά από τοποθέτηση stent που εκλύει paclitaxel (paclitaxel-eluting stent- PES) (δόση 100mg ασπιρίνης θεωρείται επαρκής σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας).^{1,4} Μετά από την πρώιμη αυτή περίοδο η ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια σε μικρή δόση 75 έως 162 mg ημερησίως. Επίσης, πρέπει να δίδεται κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα μετά από τοποθέτηση BMS (ελάχιστος χρόνος 2 εβδομάδες για ασθενείς με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας) και για 12 μήνες μετά από τοποθέτηση SES ή PES εφόσον ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν θεωρείται υψηλός. Σε καταστάσεις που δεν επιτρέπουν την χορήγηση κλοπιδογρέλης για ένα έτος, η διάρκεια της αγωγής μπορεί να μειωθεί σε 3 μήνες για SES και σε 6 μήνες για PES. Η συνέχιση της κλοπιδογρέλης πέραν του έτους δεν είναι καθιερωμένη και εξαρτάται από την εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για τον συγκεκριμένο ασθενή. Πρέπει να τονισθεί ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να ανέλθει σε 1,3% τις πρώτες 30 ημέρες θεραπείας.³

Όψιμη (ημέρα 30 έως 1 έτος) ή πολύ όψιμη (πέραν του έτους) θρόμβωση του stent αναφέρεται τόσο για τα DES όσο και τα BMS, αλλά κυρίως αφορά τα DES (όπου και εμφανίζεται ως πρωτογενής θρόμβωση με εξαιρετικά υψηλή θνητότητα) και αντιπροσωπεύει έναν αυξανόμενο φόβο για την ασφάλεια μετά από τοποθέτηση stent.⁷ Η όψιμη θρόμβωση αποτελεί το 40% του συνόλου των θρομβώσεων stent και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται σε 0,6% για τα 3 έτη μετά από τοποθέτηση DES.^{8,9} Η όψιμη θρόμβωση stent είναι πιά συχνή με PES (1,8%) από ό,τι με SES (1,4%). Η πρόωγη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι ένας από τους παράγοντες που σχετίζονται με όψιμη θρόμβωση του stent.^{10,11} Είναι φανερό ότι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την αναγκαιότητα μακροχρόνιας

διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ιδιαίτερα όταν τοποθετείται DES και η συναίνεσή τους για αυστηρή συμμόρφωση να εξασφαλίζεται.

Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ

Οι ασθενείς με ΚΜ έχουν κίνδυνο να εμφανίσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή συστηματική εμβολή. Ο κίνδυνος εξαρτάται από την παρουσία διαφόρων παραγόντων κινδύνου που κατατάσσονται ως σημαντικού κινδύνου (προηγούμενο ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ ή εμβολή, στένωση μιτροειδούς βαλβίδος, προσθετική βαλβίδα) ή μέτριου κινδύνου (ηλικία άνω των 75 ετών, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης <35%, σακχαρώδης διαβήτης). Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις ESC/AHA/ACC κάθε ασθενής με ΚΜ και οποιοδήποτε παράγοντα υψηλού κινδύνου ή περισσότερους από έναν παράγοντες μετρίου κινδύνου πρέπει να λάβει αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΠΚ) στοχεύοντας σε INR 2,0-3,0.² Ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου μπορούν να αντιμετωπισθούν με ασπιρίνη σε δόση 81 έως 325 mg ημερησίως (ή ακόμα και χωρίς καθόλου αντιθρομβωτικά) ενώ σε ασθενείς με έναν μόνο παράγοντα μετρίου κινδύνου υπάρχει η επιλογή ανάμεσα σε ασπιρίνη ή ΑΠΚ. Το CHADS-2 αποτελεί ένα εύκολο σύστημα βαθμονόμησης του κινδύνου εμβολής όπου το ιστορικό μόνιμου ή παροδικού ΑΕΕ μετρά ως 2 βαθμοί, ενώ η ηλικία >75, η υπέρταση, ο διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια μετρούν το καθένα ως 1 βαθμός.¹² Ασθενείς με βαθμολογία 0 ή 1 έχουν αρκετά χαμηλό κίνδυνο εμβολής (μικρότερο από 4% ανά έτος) και μπορούν να αντιμετωπισθούν με ασπιρίνη μόνο, ενώ ασθενείς με βαθμολογία 2-6 (ετήσιος κίνδυνος 4-30%) πρέπει να λαμβάνουν ΑΠΚ.¹³

Πρόσφατα, η μελέτη ACTIVE-W τυχαιοποίησε ασθενείς με ΚΜ και τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου σε αγωγή με ουαρφαρίνη (σύμφωνα με τις συστάσεις) ή σε αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης 75-100 mg/ημέρα και κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα.¹⁴ Η μελέτη διεκόπη πρόωρα καθώς η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ήταν κατώτερη της ουαρφαρίνης. Επομένως, οι ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατη τοποθέτηση stent που λαμβάνουν μόνον διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για την ενδεικνυόμενη χρονική περίοδο ανάλογα με τον τύπο του stent (DES ή BMS) δεν προστατεύονται επαρκώς έναντι του κινδύνου εμβολής λόγω ΚΜ. Με μέσο ετήσιο εμβολικό κίνδυνο 5-15% υποθέτει κανείς ότι εάν η ΑΠΚ διακοπεί ο σχετιζόμενος κίνδυνος λόγω ΚΜ θα είναι 0,4-1,2%

ανά μήνα (ή και κάπως μικρότερος καθώς ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης προσφέρει μερική προστασία).

Η κλινική σημασία των μειζόνων αιμορραγιών

Σε όλες τις κλινικές μελέτες αντιθρομβωτικής αγωγής η αποτελεσματικότητα σταθμίζεται έναντι του κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα μετράται ως μείωση στην συχνότητα εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος και υποτροπιάζουσας ισχαιμίας ενώ ο κίνδυνος ως αύξηση των ελασσόνων και μειζόνων αιμορραγιών. Μια αντιθρομβωτική αγωγή η οποία μειώνει τη θνητότητα κάνει μια αύξηση αιμορραγιών να φαίνεται αποδεκτή. Πρόσφατα, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην μακροχρόνια προγνωστική σημασία των μειζόνων αιμορραγιών. Στην καταγραφή GRACE και την μελέτη OASIS-5 φάνηκε ότι η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας στην ενδονοσοκομειακή περίοδο είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη θνητότητα στους 6 μήνες.¹⁵⁻¹⁷ Ουσιαστικά, η μείζων αιμορραγία έχει την ίδια μακροχρόνια προγνωστική σημασία με ένα μη θανατηφόρο (επαν)έμφραγμα. Συμπερασματικά, μια αντιθρομβωτική θεραπεία που απλώς μειώνει το επανέμφραγμα ή την υποτροπή ισχαιμίας αλλά όχι τη θνητότητα, θα έκανε μια αυξημένη πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας να φαίνεται απαράδεκτη.

Σε μελέτες οξέων στεφανιαίων συνδρόμων οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο είναι η χρήση αναστολέων GP IIb/IIIa, η μεγάλη ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια, το θήλυ φύλο, το ιστορικό αιμορραγίας, ενώ σε μελέτες χρόνιας ΑΠΚ αγωγής οι κύριοι παράγοντες είναι η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό ΑΕΕ, το ιστορικό αιμορραγίας, ο χαμηλός Hct, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αυξημένη κρεατινίνη ορού. Το πρόβλημα έγκειται στο ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας είναι συγχρόνως υψηλού κινδύνου και για εμφάνιση ισχαιμικών συμβαμάτων (καθώς οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται και με τις δύο καταστάσεις) και επομένως απαιτούν ισχυρή αντιθρομβωτική αγωγή παρά τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.^{15,18} Κάθε προσπάθεια για αποφυγή αιμορραγίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας.¹⁹ Για να δικαιολογηθεί η χρήση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και ΑΠΚ και να είναι αποδεκτός ο αναπόφευκτα αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος, θα πρέπει να υπάρχει απόλυτη ένδειξη για την χρήση και των τριών φαρμάκων: πρώιμη περίοδος μετά από τοποθέτηση stent και ΚΜ υψηλού κινδύνου.

Τριπλή θεραπεία

Προς το παρόν δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την αντιμετώπιση ασθενών με ΚΜ που υποβάλλονται σε τοποθέτηση stent. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών έγκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Πράγματι, η τριπλή αγωγή με ΑΠΚ, ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη είναι η κυρίως συνταγογραφούμενη αγωγή μεσοπρόθεσμα μετά από PCI με τοποθέτηση stent σε ασθενείς με ένδειξη για ΑΠΚ. Στην καταγραφή GRACE μεταξύ 800 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ένδειξη για ουαφαρίνη (το 40% λόγω ΚΜ) οι 580 εξήλθαν με ουαφαρίνη συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και οι 220 με ουαφαρίνη και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.²⁰ Παρομοίως, στην καταγραφή CRUSADE μεταξύ 1.247 ασθενών που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση stent και ευρίσκονταν ήδη σε ουαφαρίνη, 60% εξήλθαν με τριπλή αγωγή, 31% με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς ουαφαρίνη και 3% με ουαφαρίνη και ασπιρίνη χωρίς κλοπιδογρέλη.²¹

Κλινικές μελέτες αξιολόγησης του συνδυασμού ασπιρίνης, θειενοπυριδίνης και αντιπηκτικών

Οι δημοσιευμένες σχετικές μελέτες που περιγράφουν την έκβαση ασθενών που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε συνδυασμό με ΑΠΚ ανασκοπήθηκαν πρόσφατα και συνοψίζονται στον Πίνακα 1.^{20,22-34} Οι παραπάνω μελέτες έγιναν κυρίως σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή PCI οι οποίοι είχαν επιπρόσθετη ένδειξη για χρόνια ΑΠΚ (ΚΜ στο 40-100% των περιπτώσεων). Η δοσολογία της ασπιρίνης στις μελέτες ήταν από 81 έως 325 mg/ημέρα, ενώ ο στόχος INR κυμαινόταν ανάλογα με την ένδειξη και αναφερόταν μόνο σε δύο μελέτες. Πρέπει να τονισθεί ότι κάθε μελέτη είχε σημαντικούς περιορισμούς όπως: μικρό δείγμα (μόνο 3 μελέτες περιέλαβαν περισσότερους από 400 ασθενείς), αδιευκρίνιστες δόσεις φαρμάκων, έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τη διάρκεια της αγωγής, διαφορετικό τρόπο καθορισμού της έκβασης όσον αφορά τη θρόμβωση stent και την υποτροπή ισχαιμίας, αναδρομικό σχεδιασμό και απουσία ομάδος ελέγχου. Αν και οι αιμορραγίες καταγράφηκαν ανεξαιρέτως σε όλες τις μελέτες, η βαρύτητά τους και ο χρόνος εμφάνισης δεν αναφέρθηκε με συνέπεια.

Από τις αναφερθείσες μελέτες, επιλέξαμε δύο αναδρομικές για λεπτομερέστερη περιγραφή λόγω της μεθοδολογίας τους, της κλινικής τους σημασίας αλλά και των λιγότερων περιορισμών τους. Η πρώτη είναι

Πίνακας 1. Σύνοψη κλινικών μελετών συνδυασμού αντιπηκτικών, ασπιρίνης και θειενοπυριδινών (τριπλή αγωγή).

Παραπομπή / (Σχεδιασμός)	Πληθυσμός σε ΤΑ	Διάρκεια ΤΑ	Αιμορραγικός κίνδυνος	Έκβαση
Orford J, et al. ²⁴ (Αναδρομική)	66	ΜΑ	9,2% (3% μείζονες)	ΜΑ
Buresly K, et al. ²⁵ (Ασθ-μαρτύρων)	141	5-1551 ημ (μέση 654)	0,7%	ΜΑ
Mattichak S, et al. ²⁶ (Αναδρομική)	40	ΜΑ	15% ΓΕ αιμορραγία με ΤΑ vs 9% με ΔΑ, p=NS	Μη σημαντική τάση για επανέμφραγμα στους 6 και 12 μήνες με W
Konstantino Y et al. ²⁷ (Αναδρομική)	76	ΜΑ	Μείζων αιμορραγία 2,6% με ΤΑ vs 0,6% με ΔΑ, p=0,03	Χωρίς διαφορά στην προσαρμοσμένη θνητότητα 30 ημερών και 6 μηνών ανάμεσα σε ΤΑ και ΔΑ
Porter A, et al. ²⁸ (Σειρά περιπτώσεων)	180	30 ημέρες	11% (1% μείζονες, 10% ελάσσονες)	Συνολική θνητότητα 10% σε παρακολούθηση 476 ημερών
Khurram Z, et al. ²⁹ (Αναδρομική)	107	211±114 ημέρες	Μείζονες αιμορραγίες 6,6% με ΤΑ vs 0% με ΔΑ; p= 0,03) και ελάσσονες 14,9% vs 3,8%, p = 0,01)	ΜΑ
DeEugenio et al. ³⁰ (Αναδρομική)	97	182 ημέρες (όρια 0-191)	Μείζονες αιμορραγίες 14% με ΤΑ vs 3% με ΔΑ; p= 0,012)	ΜΑ
Karjalainen P et al. ³¹ (Αναδρομική)	106	4,1 μήνες	Μείζονες αιμορραγίες ίδιες μεταξύ των ομάδων (6,6% ΤΑ vs 6,1% W+ASA vs 11,1% W+K vs 11,8% ASA+K). Μείζονες αιμορραγίες πλέον συχνές στην ομάδα W group (p=0,01).	Στους 12 μήνες: θνητότητα, OEM, ΕΑΣ, θρόμβωση stent ήταν συχνότερα στη ομάδα W (p=0,003), κυρίως λόγω διαφοράς στη θνητότητα (p=0,003) αλλά και στην επίπτωση OEM που ήταν συχνότερα στην ομάδα W (p=0,04).
Nguyen M, et al. ²⁰ (Αναδρομική)	580	ΜΑ	Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε μείζονες αιμορραγίες ενδονοσοκομειακά ανάμεσα σε ασθ με ΤΑ και ασθ με W+ένα αντιαιμοπεταλιακό (5,9% vs 4,6%). Χωρίς μαζρά παρακολούθηση για αιμορραγίες.	Στους 6 μήνες σημαντική μείωση στα ΑΕΕ σε ασθ με ΤΑ (0,7% vs 3,4%, p=0,02) χωρίς όμως διαφορά σε θνητότητα (5,1% vs 6,5%) και επανέμφραγμα (3,3% vs 4,5%)
Nguyen M, et al. ³² (Αναδρομική)	86	30 ημέρες	Μείζονες αιμορραγίες 1,2% με ΤΑ vs 0,3% με ΔΑ, p=NS ενώ ελάσσονες αιμορραγίες 0% με ΤΑ vs 0,4% με ΔΑ, p=NS	ΜΑ
Ruiz-Nodar J et al. ³³ (Αναδρομική)	213	594 ημέρες (0-2190)	Μείζονες αιμορραγίες με και χωρίς ΑΠΚ ήταν 14,9% και 9% αντίστοιχα (p=NS) ενώ οι ελάσσονες ήταν 12,6 και 9% (p=NS)	Θνητότητα 17,8% με ΑΠΚ και 27,8% χωρίς ΑΠΚ (p=0,02). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σχετικά με OEM και ΕΑΣ. Τα ΜΚΣ ήταν 26,5% και 38,7%, p < 0,01 σε ασθ με και χωρίς ΑΠΚ αντίστοιχα
Rogoeka R et al. ³⁴ (Αναδρομική)	127	5,6 μήνες	7,1% (4,7% μείζονες)	Σε 21 μήνες τα DES είχαν λιγότερες ΕΑΣ από τα BMS (14,1% vs 26,8%, p<0,05)

ΤΑ=τριπλή αγωγή, ΔΑ=διπλή αγωγή (Ασπιρίνη+θειενοπυριδίνη), ΜΑ=μη αναφερόμενο, W=ουαρφαρίνη, ASA=ασπιρίνη, K=κλοπιδογρέλη, ΓΕ=γαστρεντερικό, ΜΚΣ=μείζων καρδιακό σύμβεμα, OEM=οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ΕΑΣ=επαναιμάτωση αρχικής στένωσης, ΑΠΚ=αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνη Κ

η μελέτη των Ruiz-Nodar και συν. η οποία αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη μέχρι στιγμής δημοσιευμένη μελέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή και στην οποία αναφέρονται τόσο τα αιμορραγικά όσο και τα ισχαιμικά συμβάματα.³³ Η μελέτη σχεδιάστηκε για να ανασκοπηθεί η έκβαση ασθενών με ΚΜ στους οποίους τοποθετήθηκε stent σε συνάρτηση με τις στρατηγικές αντιθρομβωτικής αγωγής. Οι συγγραφείς μελέτησαν αναδρομικά 426 ασθενείς (70,9% άνδρες, μέση ηλικία $71,5 \pm 8,5$ έτη) για τους οποίους κατέγραψαν τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ και την αντιθρομβωτική αγωγή πριν την PCI και κατά την έξοδο. Στην κλινική παρακολούθηση αναφέρθηκαν όλα τα αιμορραγικά επεισόδια καθώς και τα θρομβοεμβολικά και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (ΜΚΣ) (δηλ. θάνατος, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή επαναγγείωση της αρχικής στένωσης). Οι συχνότερες συνυπάρχουσες νόσοι ήταν η υπέρταση (74,5%), ο διαβήτης (40,2%), η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (14,9%), και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (26,7%). Το 80% των ασθενών είχε περισσότερους από 2 παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο συνδυασμός των αντιθρομβωτικών φαρμάκων που συνταγογραφήθηκε κατά την έξοδο ήταν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη σε 174 ασθενείς (40,8%) και τριπλή αγωγή (ΑΠΚ, ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) σε 213 ασθενείς (50%). Πλήρης παρακολούθηση επιτεύχθηκε στο 87,5% των ασθενών (διάμεση 594 ημέρες, όρια 0 έως 2190). Η επίπτωση δυσμενών συμβαμάτων ήταν υψηλή (36,6%, με μείζονες αιμορραγίες 12,3%), θρομβοεμβολικών επεισοδίων 4,2%, και ΜΚΣ 32,3%. Η συνολική θνητότητα ήταν επίσης υψηλή (22,6%). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η μη χορήγηση ΑΠΚ σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα (17,8% έναντι 27,8%; λόγος επικινδυνότητας [HR] = 3,43, $p = 0,002$) και ΚΜΣ (26,5% έναντι 38,7%; HR = 4,9, $p < 0,01$). Σε ανάλυση συσχέτισης Cox, η μη χορήγηση ΑΠΚ ($p < 0,01$) και η ηλικία ($p = 0,02$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για εμφάνιση ΜΚΣ. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent αντιπροσωπεύουν έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου λόγω μεγάλης ηλικίας, συνυπαρχουσών νόσων και παρουσίας παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ. Αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένη θνητότητα και αυξημένη πιθανότητα ΜΚΣ, που μειώνονται με την αντιπηκτική αγωγή.

Στη δεύτερη σχετική μελέτη οι Karjalainen και συν. αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ουαρφαρίνης με αντιαιμο-

πεταλιακά μετά από στεφανιαίο stent.³¹ Οι ερευνητές ανέλυσαν αναδρομικά διαδοχικούς ασθενείς που ευρίσκοντο σε θεραπεία με ουαρφαρίνη ($n=239$, μέση ηλικία 70 έτη, άνδρες 74%) που υποβλήθηκαν σε PCI το 2003-2004 σε έξι νοσοκομεία. Μια ομάδα ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με παρόμοια κλινική εικόνα (ασταθής ή σταθερή στηθάγχη) επιλέχθηκε κατά την ίδια χρονική περίοδο. Ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ορίστηκε η εμφάνιση εντός 12 μηνών θανάτου, εμφράγματος, επαναγγείωσης στο αρχικό αγγείο ή θρόμβωσης του stent. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η θεραπεία με ουαρφαρίνη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας τόσο για την εμφάνιση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (OR 1,7, $p=0,05$) όσο και για μείζονα αιμορραγία (OR 3,4, $p=0,02$). Η τριπλή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ήταν η πλέον συχνή επιλογή (48% δηλ. 106 ασθενείς) σε ασθενείς με stent στην ομάδα της ουαρφαρίνης. Ανάμεσα στους 4 πιθανούς συνδυασμούς, ουαρφαρίνη+ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη, ουαρφαρίνη+ασπιρίνη, ουαρφαρίνη+κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη, η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ήταν 6,6%, 6,1%, 11,1% και 11,8% αντίστοιχα, ΑΕΕ 2,8%, 3%, 0%, και 8,8%, θρόμβωσης του stent 1,9%, 15,2%, 0%, και 5,9% ενώ η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν 8,5%, 18,2%, 11,1% και 5,9%. Πρέπει να τονισθεί ότι τα περισσότερα συμβάματα της ομάδος της τριπλής αγωγής συνέβησαν τη χρονική περίοδο διακοπής της. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα, σε ασθενείς που για κάποιο λόγο δεν είναι υποψήφιοι για τριπλή αγωγή, ο συνδυασμός ουαρφαρίνης και κλοπιδογρέλης φαίνεται καλύτερος από πλευράς ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Το τελικό συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι μετά από stent η πρόγνωση ασθενών υπό ουαρφαρίνη δεν είναι ικανοποιητική ανεξάρτητα από τον συνδυασμό φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθεί. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ουαρφαρίνης είναι ανεπαρκής για την πρόληψη θρόμβωσης του stent.

Από τις δύο προοπτικές (αλλά με post-hoc ανάλυση) καταγραφές, η μελέτη GRACE μελέτησε ασθενείς που έλαβαν stent μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και που συγχρόνως έλαβαν ουαρφαρίνη (για ΚΜ ή άλλη ένδειξη) και ανέφερε ενδιαφέροντα αποτελέσματα.²⁰ Συγκρίνοντας τους ασθενείς σε τριπλή αγωγή (ουαρφαρίνη, ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) με εκείνους σε διπλή αγωγή (ουαρφαρίνη συν ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο διημέριο στη θνητότητα (5,1% έναντι 6,5% $p=0,47$) και το (επαν)έμφραγμα (3,3% έναντι 4,5% $p=0,49$) ενώ οι μείζονες ενδονοσοκομειακές αιμορραγίες ήταν παρόμοιες (5,9% έναντι 4,6% $p=0,46$). Δυστυχώς δεν υπάρχουν δεδομένα

για τις αιμορραγίες μετά την έξοδο κάτι που θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον.

Η κύρια ανησυχία που σχετίζεται με την τριπλή αγωγή είναι η αιμορραγία και η ανάγκη για μετάγγιση. Γενικά, οι μειζονες αιμορραγίες κυμαίνονται μεταξύ <1% και 15%. Περίπου 21% των ασθενών χρειάζεται μετάγγιση (Πίνακας 1). Η αιμορραγία συνήθως προέρχεται από το γαστρεντερικό σύστημα.²² Γενικά, ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αγωγή είναι 3 με 5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με ασθενείς που λαμβάνουν απλώς διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας είναι η ηλικία >65 έτη, το ιστορικό ΑΕΕ ή αιμορραγίας (πχ πεπτικό έλκος, εγκεφαλική αιμορραγία) άλλες συνυπάρχουσες νόσοι (νεφρική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, σημαντική αναιμία, πολυφαρμακία, μη ελεγχόμενη υπέρταση).^{35,36} Η επίπτωση μειζονος αιμορραγίας κυμαίνεται από 1% σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου έως 30% σε ασθενείς με 3 ή περισσότερους παράγοντες.³⁶

Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας αυξάνει με τη διάρκεια της θεραπείας. Βραχύτερη χρήση τριπλής αγωγής για ένα μήνα είναι πιθανότατα ασφαλέστερη και ως εκ τούτου η χρήση DES σε ασθενείς που χρειάζονται την ΑΠΚ θα πρέπει να αποθαρρύνεται ιδιαίτερα εφόσον τα DES δεν υπερτερούν όσον αφορά τη θνητότητα και το επενέμφραγμα αλλά απλώς μειώνουν την επαναστένωση και την ανάγκη επαναιμάτωσης.^{37,38}

Συστάσεις

Εμμεσες συστάσεις για την χρήση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής υπάρχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, για ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και για ασθενείς με ΚΜ. Πράγματι, οι συστάσεις της ΑΗΑ για PCI προτείνουν για τους ασθενείς υπό ουαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, το INR να διατηρείται από 2,0 έως 2,5, η δόση της ασπιρίνης να είναι μικρή (75 έως 81 mg) και της κλοπιδογρέλης 75 mg (κατηγορία IC).⁴ Οι κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιμετώπιση του εμφράγματος χωρίς ανάρσωση ST συστήνουν την τριπλή αγωγή μόνον εφόσον υπάρχει επιτακτική ένδειξη. Σε αυτή την περίπτωση στοχεύουμε στο χαμηλότερο δυνατόν INR και στη βραχύτερη δυνατή χρήση της τριπλής αγωγής (κατηγορία ΙΙα-С).³⁹ Οι κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος με επιμένουσα ανάρσωση ST συστήνουν μικρή δόση ασπιρίνης (<100

mg ημερησίως) και/ή κλοπιδογρέλη συγχρόνως με ΑΠΚ (κατηγορία ΙΙβ-С) ενώ στις συστάσεις ESC/ΑΗΑ/ACC για την ΚΜ οι συγγραφείς προτείνουν σε ασθενείς με stent τον συνδυασμό ουαρφαρίνης συν κλοπιδογρέλη αρχικά και στην συνέχεια μόνη ουαρφαρίνη, αν και τέτοια στρατηγική δεν υποστηρίζεται από βιβλιογραφική αναφορά.^{2,40}

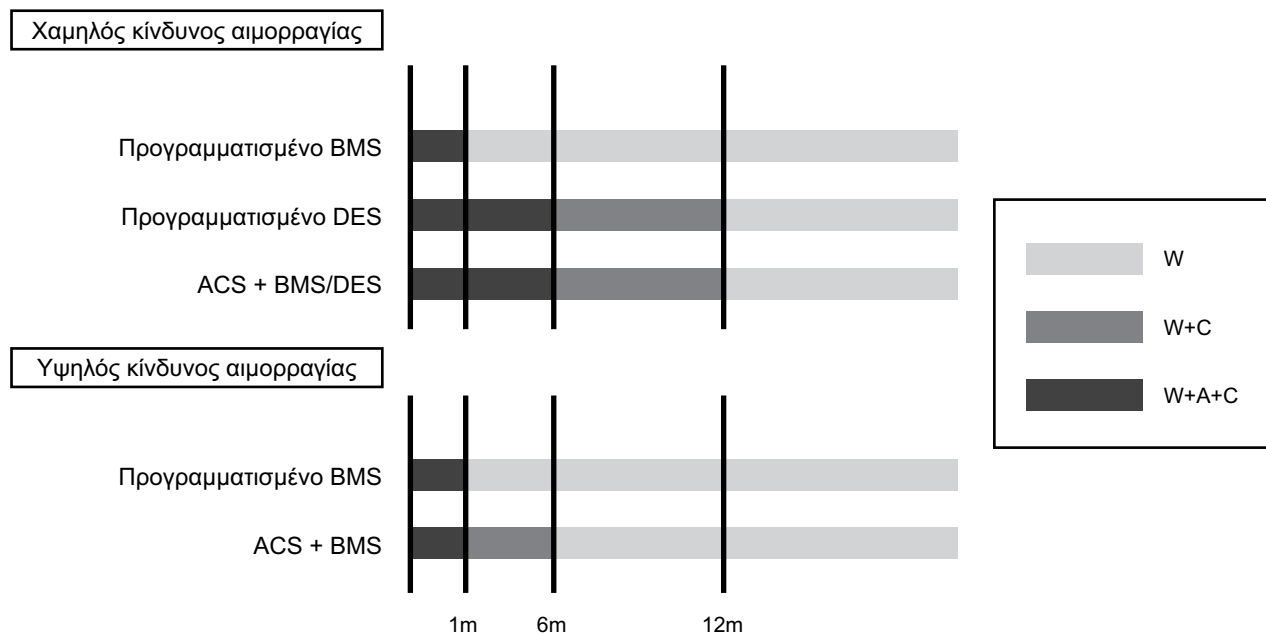
Προκειμένου να υπάρξουν ορισμένες κλινικές πρακτικές συστάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εξής παράμετροι:²³

- α) ποιός είναι ο κίνδυνος θρομβοεμβολής λόγω της ΚΜ;
- β) ποιός είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας;
- γ) Τι είδους stent έχει τοποθετηθεί;
- δ) Ποιά είναι η κλινική κατάσταση (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή προγραμματισμένη PCI);

Εάν ο κίνδυνος της ΚΜ είναι μικρός (βαθμολογία CHADS²-2: 0 ή 1), και με τη γνώση ότι η ασπιρίνη είναι επαρκής σε αυτή την περίπτωση, τότε μπορεί να αποφευχθεί η τριπλή αγωγή και να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για την πρώιμη περίοδο μετά την τοποθέτηση του stent.

Εάν ο κίνδυνος της ΚΜ είναι τουλάχιστον μέτριος (βαθμολογία CHADS²-2: ≥ 2) πρέπει να συννεχισθεί η αγωγή με ΑΠΚ. Σε αυτή την περίπτωση εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος θεωρηθεί χαμηλός, μπορεί να δοθεί τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή αλλά η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το είδος του stent και την κλινική κατάσταση: α) με BMS, τριπλή αγωγή για ένα μήνα και στην συνέχεια μόνον ΑΠΚ, β) με DES, τριπλή αγωγή για 6 μήνες, συνδυασμός κλοπιδογρέλης συν ΑΠΚ για την περίοδο 6-12 μήνες και στην συνέχεια μόνον ΑΠΚ, γ) μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανεξάρτητα από το είδος του stent, τριπλή αγωγή για 6 μήνες, κλοπιδογρέλη συν ΑΠΚ για την περίοδο 6-12 μήνες και έπειτα μόνον ΑΠΚ. Εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος θεωρηθεί υψηλός τότε τα DES πρέπει να αποφεύγονται. Σε προγραμματισμένη επέμβαση με BMS, τριπλή αγωγή μπορεί να δοθεί με προσοχή για έναν μήνα (ελάχιστο 15 ημέρες) και στην συνέχεια ΑΠΚ. Σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με τοποθέτηση BMS, τριπλή αγωγή μπορεί να δοθεί για έναν μήνα (ελάχιστο 15 ημέρες), διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη συν ΑΠΚ για την περίοδο 1-6 μήνες και στην συνέχεια μόνον ΑΠΚ (Το σχήμα 1 συνοψίζει τις αναφερθείσες συστάσεις).

Τέλος, μερικά ειδικά σημεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη κλινικών αποφάσεων: όταν χρησιμοποιείται τριπλή αγωγή είναι σημαντικό να ελέγχεται το INR συχνά (εβδομαδιαία) και να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα (2,0-2,5). Επίσης, η δόση



Σχήμα 1. Προτεινόμενοι συνδυασμοί και διάρκεια αγωγής αντιθρομβωτικής θεραπείας ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο, το είδος του stent και την κλινική κατάσταση (W=ουαρφαρίνη, C=κλοπιδογρέλη, A=ασπιρίνη, DES=πρόθεση με έκλυση φαρμάκου, BMS=γυμνή πρόθεση, ACS=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο).

της ασπιρίνης πρέπει να διατηρείται χαμηλή (100mg ημερησίως). Επειδή οι περισσότερες αιμορραγίες με την τριπλή αγωγή σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα η χρήση PPI είναι λογική παρά την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με την κλοπιδογρέλη που μειώνει την αντιαιμοπεταλιακή της δράση.⁴¹ Μεταξύ των DES φαίνεται ότι τα SES απαιτούν βραχύτερο χρόνο για πλήρη ενδοθηλιοποίηση σε σύγκριση με τα PES.⁴² Σε περίπτωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μετά την απαραίτητη περίοδο τριπλής αγωγής και μέχρι τη συμπλήρωση 12μήνου υπάρχει η επιλογή μεταξύ ΑΠΚ και ασπιρίνης ή ΑΠΚ και κλοπιδογρέλης. Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα υπέρ κάποιας επιλογής αν και ο δεύτερος συνδυασμός φαίνεται καταλληλότερος από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.³¹ Μετά το 12μηνο από την τοποθέτηση stent σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι σταθεροί ασθενείς με ΚΜ μπορούν να συνεχίσουν μόνον με ΑΠΚ με στόχο INR 2,0-3,0.

Νεότερα αντιθρομβωτικά φάρμακα και νέα stents με ταχεία ενδοθηλιοποίηση δοκιμάζονται και ως εκ τούτου νέες στρατηγικές θα προκύψουν στο μέλλον. Για παράδειγμα, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης μελέτης RE-LY, η οποία συνέκρινε σταθερές δόσεις του νέου άμεσου από του στόματος αναστολέα της θρομβίνης dabigatran (110 mg και 150mg δύο φορές την ημέρα) με προσαρμολοζόμενη βάση INR δόση ουαρφαρίνης σε ασθενείς

με ΚΜ.⁴³ Αμφότερες οι δόσεις του dabigatran δεν ήταν κατώτερες από την ουαρφαρίνη όσον αφορά το κύριο σημείο αποτελεσματικότητας (ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή). Όμως η δόση των 150mg του dabigatran ήταν αποτελεσματικότερη από τη ουαρφαρίνη όσον αφορά την εμφάνιση ΑΕΕ ή εμβολής και η δόση των 110mg ήταν ασφαλέστερη από την ουαρφαρίνη όσον αφορά τις μειζονες αιμορραγίες. Ενδεχομένως, αυτό το νεότερο αντιπηκτικό που σημειωτέον δεν απαιτεί παρακολούθηση INR να αποδειχθεί ασφαλέστερο σε συνδυασμό με τα αντιαιμοπεταλιακά σε ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατη τοποθέτηση stent. Προς το παρόν, σε ασθενείς με ΚΜ και stent απαιτείται προσοχή στην εκτίμηση του κινδύνου για αιμορραγία σε συνάρτηση με τον κίνδυνο για υποτροπή ισχαιμίας και θρόμβωσης του stent ώστε να γίνεται εκλογικευμένη χρήση της αντιαιμοπεταλιακής και της αντιπηκτικής αγωγής.

Βιβλιογραφία

1. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2005; 29: 804-847.
2. Fuster V, Ryden L, Cannon D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace. 2006; 8: 651-745.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta 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: 494-502.
4. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 172-209.
 5. Mehta SR, Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000; 21: 2033-2041.
 6. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, et al. Metaanalysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology.* 2005; 104: 101-106.
 7. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation.* 2007; 115: 1433-1439.
 8. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1134-1140.
 9. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007; 369: 667-678.
 10. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, I. American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 734-739.
 11. Iakovou I, Mehra R, Dangas G. Thrombosis after implantation of drug-eluting stents. *Hellenic J Cardiol.* 2006; 47: 31-38.
 12. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003; 290: 1049-1056.
 13. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 936-943.
 14. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with irbersartan for prevention of Vascular events (ACTIVE-W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 1903-1912.
 15. Moscucci M, Fox KA, Cannon C, et al. for the GRACE Investigators. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24: 1815-1823.
 16. Yusuf S, Mehta S, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,087 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS -5 Investigators. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464-1476.
 17. Eikelboom J, Shamir MR, Anand S, et al. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2006; 114: 774-782.
 18. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1988; 105: 91-99.
 19. Potts TZ, Katsouras C, Goudevenos JA. Avoiding and managing bleeding complications in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Angiology.* 2009; 60: 148-158.
 20. Ngyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J.* 2007; 28: 1717-1722.
 21. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J.* 2008; 155: 361-368.
 22. Holmes D, JR, Kereiakes D, Kleiman N, Moliterno D, Patti G, Grines C. Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 95-109.
 23. Rubolli A, Halperin JL, Airaksinen J, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med.* 2008; 40: 428-436.
 24. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J.* 2004; 147: 463-467.
 25. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 784-789.
 26. Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2005; 18: 163-166.
 27. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, et al. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology.* 2006; 105: 80-85.
 28. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68: 56-61.
 29. Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol.* 2006; 18: 162-164.
 30. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 691-696.
 31. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2007; 28: 726-732.
 32. Nguyen MC, Murphy SA, Mega JL, et al. Triple therapy: ASA, thienopyridine and oral anticoagulation therapy following ST elevation myocardial infarction (STEMI): is it safe? (abstract 2221). *Circulation.* 2007; 116(suppl II): II-483.
 33. Ruiz-Nodar JM, Marvn F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant

- and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 818-825.
34. Rogacka R, Chieffo A, Micher I, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 56-61.
 35. Lip GY, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest*, 2006; 130: 1823-1827.
 36. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989; 87: 144-152.
 37. Babapulle MN, Joseph L, Beslisle P, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004; 364: 583-591.
 38. Voudris V. Drug-Eluting Stents in Coronary Interventions. *Hellenic J Cardiol.* 2004; 45: 140-144.
 39. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1-157.
 40. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909-2945.
 41. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
 42. Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs A et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: e1-e121.
 43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.