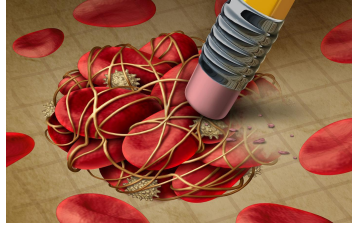




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ."

υπό

ΤΖΑΝΗ Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

Ειδικευόμενου Χειρουργικής

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας - Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας - Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. Νικόλαος Ρούσας - Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική
Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας
3. Κωνσταντίνος Σπανός - Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ,
Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος - Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***"ANTITHROMBOTIC MANAGEMENT IN THE ENDOVASCULAR
TREATMENT OF THE LOWER EXTREMITY ARTERIAL
DISEASE. LATEST DATA."***

Περίληψη

Οι ασθενείς που πάσχουν από Περιφερική Αρτηριακή Νόσο (PAD) των κάτω άκρων συχνά εμφανίζουν συμπτώματα που αντιμετωπίζονται με επεμβάσεις επαναγγείωσης. Η ενδαγγειακή θεραπεία (EVT) προτιμάται έναντι της χειρουργικής λόγω της λιγότερο επεμβατικής φύσης της και των χαμηλότερων ποσοστών νοσηρότητας. Ωστόσο, η αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε EVT δεν είναι πάντοτε καλά τεκμηριωμένη. **Σκοπός:** Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν ο έλεγχος της διαθέσιμης βιβλιογραφίας όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή μετά την EVT ασθενών με PAD, καθώς και η σύνοψη των διαθέσιμων κατευθυντήριων οδηγιών και των κυριότερων κλινικών δοκιμών πάνω στις οποίες βασίζονται, τονίζοντας τα πιθανά κενά στην βιβλιογραφία και τους τομείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. **Μεθοδολογία:** Για τον σκοπό αυτό διεξήχθη μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον εντοπισμό και την ανάκτηση όλων των σχετικών δημοσιεύσεων, που σχετίζονται με την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε EVT. **Αποτελέσματα:** Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για διάστημα από 1 μήνα και για έως και 6 μήνες μετά την EVT, ακολουθούμενη από μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT) εφ' όρου ζωής. Επί του παρόντος δεν έχει δημοσιευθεί κάποια έρευνα που να προκρίνει την χρήση σκέτης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με PAD έπειτα από EVT, εφόσον δεν λάμβαναν ήδη αντιπηκτική αγωγή για κάποιον άλλο λόγο. Η νεότερη και πολλά υποσχόμενη θεραπεία αναστολής και των δύο οδών της πήξης (DPI), με συνδυασμό χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (2.5 mg δύο φορές την ημέρα) και ασπιρίνης, φαίνεται εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής, και μπορεί να αποτελέσει είτε εναλλακτική λύση είτε να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα αρχικό διάστημα DAPT σε αυτούς τους ασθενείς, εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός. **Συμπεράσματα:** Τα δεδομένα για την χρήση συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακής με αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε EVT, είναι σχετικά νέα και δεν έχουν προλάβει να ληφθούν υπόψη σε πολλές από τις κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων εταιρειών, αλλά αναμένεται να συμπεριληφθούν στο άμεσο μέλλον. Απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ώστε να αξιολογηθεί ο βέλτιστος ρόλος και διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από επεμβάσεις σε περιφερικά αγγεία (PVI).

Λέξεις- Κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, ενδαγγειακή αντιμετώπιση, περιφερική αρτηριακή νόσος κάτω άκρων, χρόνια ισχαιμία κάτω άκρων, διαλείπουσα χωλότητα

Abstract

Patients with Peripheral Arterial Disease (PAD) of the lower extremities frequently develop symptoms that are treated with revascularization procedures. Endovascular treatment (EVT) is preferred over surgery because of its less invasive nature and lower morbidity rates. However, antithrombotic management of patients with PAD who have undergone EVT is not always evidence-based. **Purpose:** The purpose of this article was to review the available literature on antithrombotic therapies after EVT in patients with PAD, as well as to summarize the available guideline recommendations and clinical trials, highlighting gaps in knowledge and areas requiring further investigation. **Methodology:** For this purpose, an extensive literature search was conducted to identify and retrieve all relevant publications pertaining to antithrombotic therapy in PAD patients undergoing EVT. **Results:** Dual antiplatelet therapy (DAPT) appears to be an effective and safe therapy for a duration of 1 month and up to 6 months after EVT, followed by lifelong single antiplatelet therapy (SAPT). Currently, there are not published data favoring the use of anticoagulation alone in patients with PAD after EVT, provided that they were not already on anticoagulation for another indication. The newest and promising dual pathway inhibition therapy (DPI), with a combination of low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) and aspirin, appears also to be effective and safe, and may be used either as an alternative treatment or in combination with an initial DAPT duration in these patients, as long as the bleeding risk is acceptable. **Conclusions:** Data on the use of combination of an antiplatelet with an anticoagulant in patients with PAD undergoing EVT are relatively new and have not been yet considered in many guideline recommendations, but are expected to be included in the near future. More and larger randomized clinical trials are needed to evaluate the optimal role and duration of antithrombotic therapy after peripheral vascular interventions (PVI).

Key words: antithrombotic, antiplatelet, anticoagulant, endovascular treatment, peripheral arterial disease (PAD), lower extremity arterial disease (LEAD), chronic lower limb ischemia (CLLI), chronic limb threatening ischemia (CLTI), intermittent claudication (IC)

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Περιφερική Αρτηριακή Νόσος - Ενδαγγειακή Αντιμετώπιση - Αντιθρομβωτική Αγωγή.....	1
1.2 Συστηματικές Ανασκοπήσεις - Κατευθυντήριες Οδηγίες.....	2

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	9
2.1 Στόχος μελέτης.....	9
2.2 Κριτήρια ένταξης - Πίνακας PICO.....	9
2.3 Στρατηγική αναζήτησης - Τεχνική PRISMA.....	11
2.4 Ορισμοί.....	12
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	13
3.1 Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία.....	13
3.2 Αντιπηκτική Θεραπεία.....	18
3.3 Ασθενείς με άλλη ένδειξη για λήψη Αντιπηκτικής Αγωγής - Κολπική Μαρμαρυγή.....	18
3.4 Συνδυασμός Αντιαιμοπεταλιακής και Αντιπηκτικής Θεραπείας.....	21
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	29
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	33
Βιβλιογραφία.....	35

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιφερική Αρτηριακή Νόσος - Ενδαγγειακή Αντιμετώπιση - Αντιθρομβωτική Αγωγή

Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ) των κάτω άκρων (Peripheral Arterial Disease / PAD ή Lower Extremity Arterial Disease / LEAD) είναι μια εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου.¹ Σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται ότι πάνω από 236 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούσαν από PAD το 2015, μια αύξηση από τα 200 εκατομμύρια το 2010.² Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν έναν συνολικό επιπολασμό 3%-10%, ο οποίος αυξάνεται στους ηλικιωμένους άνω των 70 ετών σε 15%-20%. Λόγω της σταθερά όλο και πιο γερασμένης κοινωνίας και του αυξανόμενου αριθμού ασθενών με συννοσηρότητες, όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία και νεφρική ανεπάρκεια, ο αριθμός των ασθενών με PAD αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, προκαλώντας έτσι αυξανόμενο κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.³

Η PAD είναι μια προοδευτική αθηροσκληρωτική διαταραχή που μπορεί να είναι ασυμπτωματική, αλλά συχνά οδηγεί σε σημαντικό περιορισμό της λειτουργικότητας, οξεία ισχαιμία κάτω άκρου (Acute Limb Ischemia / ALI) και ακρωτηριασμό. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο για μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα από τα κάτω άκρα (Major Adverse Limb Events / MALE) και μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (Major Adverse Cardiovascular Events / MACE), οι ασθενείς με PAD είναι λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε αντιθρομβωτική θεραπεία σε σύγκριση με τους ομολόγους τους για στεφανιαία νόσο (ΣΝ - Coronary Artery Disease / CAD).⁴ Η θεραπεία βασίζεται σε αλλαγές στον τρόπο ζωής, στην βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και στην επαναγγείωση των κάτω άκρων (Lower Extremity Revascularization / LER).¹ Στους ασθενείς με PAD συχνά εμφανίζονται συμπτώματα των κάτω άκρων που αντιμετωπίζονται με επαναγγείωση. Αυτά τα συμπτώματα κυμαίνονται από σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα (Intermittent Claudication - IC), η οποία περιορίζει την λειτουργικότητα, έως κρίσιμη απειλητική για τα κάτω άκρα ισχαιμία (Chronic Lower Limb Ischemia / CLI ή Chronic Limb Threatening Ischemia / CLTI) που αντιμετωπίζεται με επαναγγείωση για την πρόληψη ή τον περιορισμό της απώλειας ιστού.⁵

Επί του παρόντος, η ενδαγγειακή θεραπεία (Endo-Vascular Treatment / EVT) προτιμάται έναντι της χειρουργικής για ασθενείς με συμπτωματική PAD λόγω της λιγότερο επεμβατικής φύσης της και των χαμηλότερων ποσοστών νοσηρότητας.¹ Σύγχρονες σειρές δείχνουν ότι περίπου το 20% των LER επεμβάσεων εκτελούνται με ανοιχτό χειρουργείο και το 80% είναι ενδαγγειακές.⁶ Σε αντίθεση με την διαδερμική αγγειοπλαστική για τα στεφανιαία αγγεία (Percutaneous Coronary Intervention / PCI), τα στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την φαρμακευτική θεραπεία μετά από ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία (Peripheral Vascular Intervention - PVI) είναι λιγοστά. Συνεπώς, η φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με PAD που έχουν υποβληθεί σε PVI δεν είναι πάντοτε καλά τεκμηριωμένη (evidence-based), αλλά πολλές φορές προκύπτει από την βιβλιογραφία για τις PCI.⁷ Ως αποτέλεσμα, οι συστάσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή για αυτούς τους ασθενείς βασίζονται σε χαμηλότερα επίπεδα τεκμηρίωσης και είναι ασυνεπείς.⁶

Σκοπός αυτού του άρθρου ήταν η ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και η σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με PAD, δίνοντας έμφαση στα κενά στην γνώση και τους τομείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Για τον σκοπό αυτό διεξήχθη μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον εντοπισμό και την ανάκτηση όλων των σχετικών διεθνών δημοσιεύσεων, που σχετίζονται με την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή θεραπεία.

1.2 Συστηματικές Ανασκοπήσεις - Κατευθυντήριες Οδηγίες

Οι περιφερικές ενδαγγειακές επεμβάσεις τραυματίζουν το ενδοθήλιο, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε οξεία θρόμβωση ή μακροπρόθεσμη επαναστένωση του αυλού. Ο στόχος της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά την επέμβαση είναι η προαγωγή της αποτελεσματικότητας της επαναγγείωσης και η μείωση των συστηματικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των MACE, ελαχιστοποιώντας τον εγγενή κίνδυνο αιμορραγίας.⁶ Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η αντιθρομβωτική αγωγή είναι τόσο σημαντική μετά την EVT ασθενών με PAD.

Υπήρξαν πρωτίτερα στην βιβλιογραφία παρόμοιες εργασίες από διάφορους συγγραφείς που προσπάθησαν να ανασκοπήσουν και να συνοψίσουν τις τρέχουσες συστάσεις και διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με PAD των κάτω άκρων ύστερα από EVT. Οι περισσότερες από αυτές

συμπεριέλαβαν επίσης τα σύγχρονα διαθέσιμα δεδομένα και τις κλινικές δοκιμές από τις οποίες προέκυψαν οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές.

Οι Hu & Jones το 2016 και οι Singh et al. το 2017, προσπάθησαν να συγκεντρώσουν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, και το 2017 υπήρξε μια δημοσίευση (TASC Initiative - InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) από τους Hess et al., η οποία περιελάμβανε λεπτομερώς κάθε κλινική δοκιμή και τα αποτελέσματά τους έως τότε.^{8,9,6} Το 2019 οι Amer et al., όπως και οι Zavgorodnyaya et al. το 2020, προσπάθησαν να παρουσιάσουν τα τρέχοντα δεδομένα, με έμφαση στις κατευθυντήριες γραμμές.^{10,11} Μετά από αυτούς, οι Hand & Hale το 2021 και οι Gupta et al. το 2022, έκαναν εκτενείς ανασκοπήσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία στην PAD, με βάση κάθε διαθέσιμη κλινική δοκιμή εκείνη την εποχή.^{12,13} Τέλος, οι Weissler et al. το 2021, καθώς και οι Skeik et al. το 2022, δημοσίευσαν τις εργασίες τους με τα πιο πρόσφατα δεδομένα για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με PAD, ιδιαίτερα μετά από ενδαγγειακές επεμβάσεις, με βάση όλες τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές και κλινικές δοκιμές.^{14,2}

Σύμφωνα με όλες τις προαναφερθείσες ανασκοπήσεις και έπειτα από εκτενή έρευνα της βιβλιογραφίας, οι πιο πρόσφατες και χρήσιμες κατευθυντήριες οδηγίες που θα συζητηθούν περαιτέρω σε αυτό το άρθρο είναι αυτές του American College of Chest Physicians (ACCP) του 2012, του American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) του 2016, του European Society of Cardiology(ESC) in collaboration with the European Society for Vascular Surgery(ESVS) του 2017, τα Global Vascular Guidelines(GVG) on the management of CLTI του 2019, του Ινστιτούτου Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (IMEΘΑ) του 2021, του Canadian Cardiovascular Society(CCS) guidelines for PAD του 2022 και οι νεότερες οδηγίες από την European Society for Vascular Surgery (ESVS) του 2023 για την αντιθρομβωτική αγωγή σε αγγειακές παθήσεις.^{15,16,17,18,19,20,21} Μια σύνοψη αυτών των κατευθυντήριων γραμμών φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την Αντιθρομβωτική αγωγή μετά την Ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο κάτω άκρων

<u>Κατευθυντήριες Οδηγίες - Guidelines</u>	<u>Συστάσεις - Recommendations</u>
ACCP(2012)¹⁵	• Για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική περιφερικής αρτηρίας, με ή χωρίς stent, συνιστάται η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης (75-100 mg/ημέρα) ή κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα). (Class Ia) • Για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική περιφερικής αρτηρίας με stent, προτείνεται μονή, έναντι της διπλής, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. (Class IIc)
AHA/ACC(2016)¹⁶	• Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) μπορεί να είναι εύλογη για την μείωση του κινδύνου συμβάντων που σχετίζονται με τα κάτω άκρα σε ασθενείς με συμπτωματική PAD μετά από LER. (Class IIb, Level C)
ESC/ESVS(2017)¹⁷	• Η μακροχρόνια μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Single Anti-Platelet Therapy / SAPT) συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση. (Class Ic, Level C) • Σε ασθενείς που χρειάζονται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η κλοπιδογρέλη προτιμάται έναντι της ασπιρίνης. (Class IIb, Level B) • Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Dual Anti-Platelet Therapy / DAPT) με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τουλάχιστον 1 μήνα θα πρέπει

	να προτιμάται μετά την εμφύτευση stent σε αγγεία περιφερικότερα του βουβωνικού συνδέσμου. (Class IIa, Level C) • Σε ασθενείς με PAD που έχουν ένδειξη για λήψη ενός από του στόματος αντιπηκτικού (Oral Anti-Coagulant / OAC) (π.χ. με κολπική μαρμαρυγή ή μηχανική προσθετική βαλβίδα), θα πρέπει να χορηγούνται μόνο τους τα OACs. (Class IIa, Level B) • Μετά από EVT, η ασπιρίνη ή η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με το OAC για τουλάχιστον 1 μήνα εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός σε σύγκριση με τον κίνδυνο απόφραξης του stent/μωσχεύματος. (Class IIa, Level C) • Μετά από EVT, θα πρέπει να χορηγείται το OAC μόνο του εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός σε σύγκριση με τον κίνδυνο απόφραξης του stent/μωσχεύματος. (Class IIa, Level C) • Το OAC μαζί με SAPT θα μπορούσαν να χορηγηθούν πέραν του 1 μήνα σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου ή όταν υπάρχει άλλη σημαντική ένδειξη για λήψη μακροχρόνιας SAPT. (Class IIb, Level C)
GVG(2019)¹⁸	• Θα μπορούσε να χορηγηθεί DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε PVI σε αγγεία περιφερικότερα του βουβωνικού συνδέσμου για CLTI, για περίοδο τουλάχιστον 1 μήνα. (Class II, Level C) • Θα μπορούσε να χορηγηθεί DAPT για μια περίοδο 1 έως 6 μηνών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες PVIs, εάν διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. (Class II, Level C)

I.M.E.Θ.A.(2021)¹⁹	• Οι ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, συστήνεται να λαμβάνουν οπωσδήποτε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου. (Class I, Level A) • Σε ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας και προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο, για διάστημα 1-6 μηνών μετά την επέμβαση. (Class IIa, Level B) • Οι ασθενείς με PAD (LEAD) οι οποίοι υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, προτείνεται να λαμβάνουν ως αντιθρομβωτική αγωγή μετά το αρχικό βραχύ διάστημα λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, συνδυασμό ριβαροξαμπάνης (2,5mg δύο φορές ημερησίως) με ασπιρίνη (100mg ημερησίως), έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη για μακρύ χρονικό διάστημα, εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός. (Class IIa, Level B) • Μετά από ενδαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αντιπηκτική αγωγή, η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού (κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης) προτείνεται για 1 μήνα (με μέγιστο τους 6 μήνες), εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός. Στην συνέχεια διατηρείται μόνο η χρόνια αντιπηκτική
---	---

	αγωγή. Εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός, προτείνεται η συνέχιση της χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής ως μονοθεραπεία χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού. (Class IIa, Level C)
CCS(2022)²⁰	• Συνιστάται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη (80-100 mg ημερησίως), με ή χωρίς βραχυπρόθεσμη χρήση κλοπιδογρέλης, για ασθενείς με PAD κάτω άκρων μετά από εκλεκτική EVT. (Class I, Level B) • Προτείνεται η χορήγηση DAPT με ασπιρίνη (75-325 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg) για τουλάχιστον 1 μήνα σε ασθενείς με PAD κάτω άκρων μετά από εκλεκτική EVT που δεν μπορούν να λάβουν χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης. (Class IIb, Level C)
ESVS(2023)²¹	• Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή παρέμβαση για LEAD και δεν διατρέχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, θα μπορούσαν να λάβουν για ένα βραχύ διάστημα (το ελάχιστο για 1 μήνα και το μέγιστο για 6 μήνες) DAPT (ασπιρίνη 75 mg και κλοπιδογρέλη 75 mg), για μείωση του κινδύνου δευτερογενών MACE και MALE. (Class IIb, Level C) • Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή παρέμβαση για LEAD και δεν διατρέχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (75 - 100 mg μία φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με ριβαροξαμπάνη (2.5 mg δύο φορές ημερησίως), για μείωση του κινδύνου δευτερογενών MACE και MALE. (Class IIa, Level B) • Εάν η κλοπιδογρέλη (75 mg) προστεθεί σε

	εξαιρετικές περιπτώσεις στον συνδυασμό ασπιρίνης (75 - 100 mg μία φορά ημερησίως) με ριβαροξαμπάνη (2.5 mg δύο φορές ημερησίως) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή παρέμβαση για LEAD και δεν διατρέχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, δεν συνιστάται η χορήγησή της για περισσότερο από 30 ημέρες, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πιθανό να υπερτερεί του οφέλους. (Class III, Level C) • Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ένδειξη για λήψη πλήρους δόσης αντιπηκτικού, δεν συνιστάται η συγχορήγηση SAPT για πάνω από 3 μήνες. (Class III, Level C)
--	---

Class=Class of Recommendation, Level=Level of Evidence, ACCP=American College of Chest Physicians, AHA=American Heart Association, ACC=American College of Cardiology, PAD=Peripheral Arterial Disease, LER=Lower Extremity Revascularization, ESC=European Society of Cardiology, ESVS=European Society for Vascular Surgery, SAPT=Single Anti-Platelet Therapy, DAPT=Dual Anti-Platelet Therapy, OAC=Oral Anti-Coagulant, EVT=Endo-Vascular Treatment, GVG=Global Vascular Guidelines, PVI=Peripheral Vascular Intervention, CLTI=Chronic Limb Threatening Ischemia, I.M.E.Θ.A.=Ινστιτούτου Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή, LEAD=Lower Extremity Arterial Disease, CCS=Canadian Cardiovascular Society, MACE=Major Adverse Cardiovascular Event, MALE=Major Adverse Limb Event

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν πολλά και ποιοτικά δεδομένα όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή μετά την ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με PAD. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων ασθενών με CAD που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων τους αγγείων είτε από κλινικές δοκιμές με μικρό όγκο ασθενών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα διαθέσιμα δεδομένα και οι κατευθυντήριες οδηγίες να είναι πολλές φορές αντικρουόμενες και να δυσχεραίνεται έτσι η δουλειά του κλινικού ιατρού. Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης ήταν ο εκτενής έλεγχος της διαθέσιμης βιβλιογραφίας όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή μετά την ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με PAD, καθώς και η σύνοψη των διαθέσιμων κατευθυντήριων οδηγιών και των κυριότερων κλινικών δοκιμών πάνω στις οποίες βασίζονται και οι κατευθυντήριες οδηγίες, τονίζοντας τα πιθανά κενά στην βιβλιογραφία και τους τομείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

2.2 Κριτήρια ένταξης - Πίνακας PICO

Για την συγγραφή του συγκεκριμένου άρθρου συμπεριλήφθηκαν κλινικές δοκιμές με ασθενείς που έπασχαν από PAD κάτω άκρων και υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της νόσου τους. Ελέγχθηκε αν λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή μετεγχειρητικά, τι είδους αντιθρομβωτική αγωγή (αντιαιμοπεταλιακή, αντιπηκτική ή συνδυασμό τους), καθώς και τα μετεγχειρητικά συμβάντα που μπορεί να προέκυψαν και πως η αντιθρομβωτική αγωγή επηρέασε την εμφάνισή τους. Τα κριτήρια ένταξης που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται πιο αναλυτικά στον Πίνακα 2.

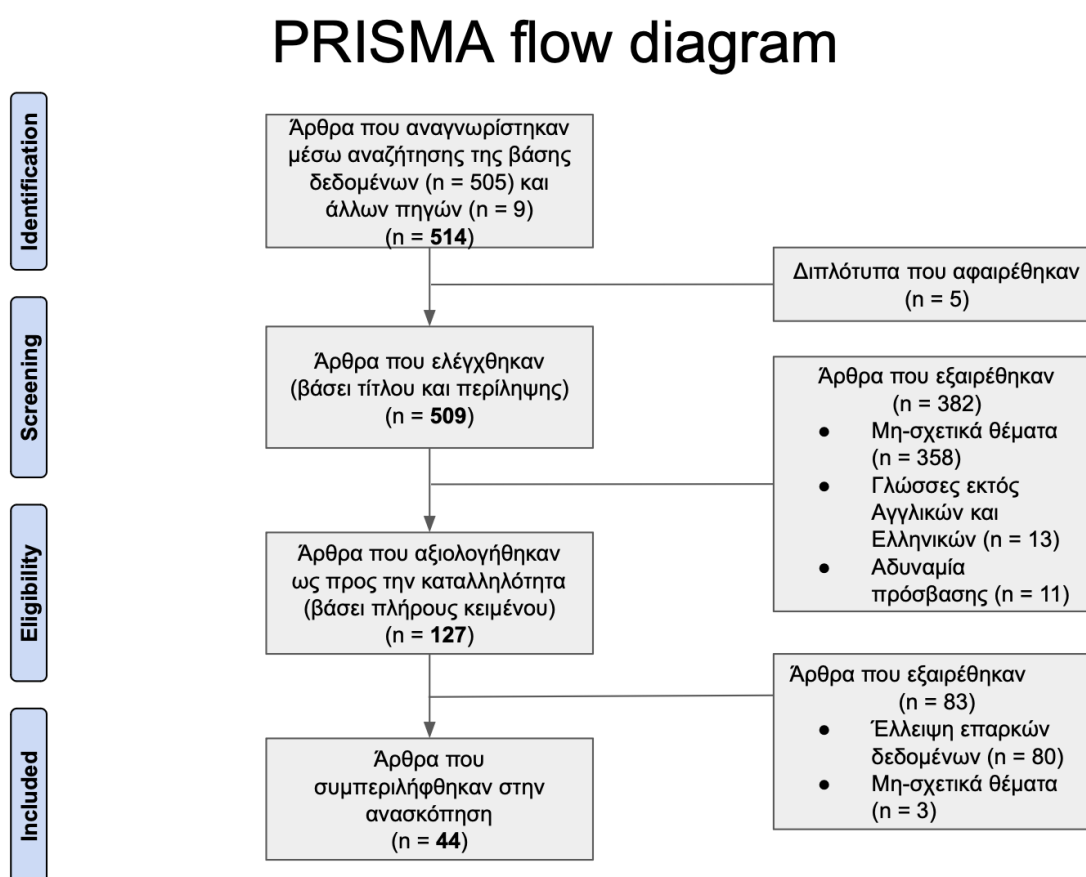
Πίνακας 2. Κριτήρια ένταξης - Πίνακας PICO

	Λέξεις κλειδιά	Όροι αναζήτησης	Στρατηγική αναζήτησης
P (Patient or Population) - Πληθυσμός	Ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση	endovascular treatment	(peripheral arterial disease OR lower extremity arterial disease OR chronic lower limb ischemia OR chronic limb threatening ischemia OR intermittent claudication) AND endovascular treatment
I (Intervention) - Παρέμβαση	Αντιθρομβωτική αγωγή	antithrombotic treatment	antithrombotic OR antiplatelet OR anticoagulant
C (Comparison) - Σύγκριση	Λήψη διαφόρων συνδυασμών αντιθρομβωτικών φαρμάκων ή και μη λήψη αντιθρομβωτικών	-	-
O (Outcome) - Αποτέλεσμα	Μετεγχειρητικά συμβάντα	post-interventional events	restenosis OR reocclusion OR major adverse cardiovascular events OR major adverse limb events OR acute limb ischemia OR amputation

2.3 Στρατηγική αναζήτησης - Τεχνική PRISMA

Ελέγχθηκε η βάση δεδομένων Pubmed, από 01/01/2000 έως 01/05/2023, με τις λέξεις-κλειδιά: peripheral arterial disease (PAD), lower extremity arterial disease (LEAD), chronic lower limb ischemia (CLLI), chronic limb threatening ischemia (CLTI), intermittent claudication (IC), endovascular treatment, antiplatelet, anticoagulant και antithrombotic treatment. Τα επιλέξιμα άρθρα συμπεριλάμβαναν κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή μετά την ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με PAD κάτω άκρων. Μετά τα διάφορα στάδια ελέγχου των άρθρων της αναζήτησης, συμπεριλήφθηκαν στην συγκεκριμένη ανασκόπηση 44 άρθρα. Αναλυτικό διάγραμμα με την στρατηγική αναζήτησης σύμφωνα με την τεχνική PRISMA, φαίνεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1. PRISMA flow diagram



2.4 Ορισμοί

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ) των κάτω άκρων - Peripheral Arterial Disease (PAD) or Lower Extremity Arterial Disease (LEAD) = η στένωση ή απόφραξη των αγγείων που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στα κάτω άκρα, και προκαλείται κυρίως από την δημιουργία λιπωδών πλακών, η οποία ονομάζεται αθηροσκλήρωση¹⁶

Διαλείπουσα Χωλότητα - Intermittent Claudication (IC) = κόπωση, δυσφορία, κράμπες ή πόνος αγγειακής προέλευσης στους μύες των κάτω άκρων που σταθερά προκαλείται από την άσκηση και ανακουφίζεται με την ανάπαυση (εντός 10 λεπτών)¹⁶

Χρόνια Ισχαιμία Κάτω Άκρων - Chronic Lower Limb Ischemia (CLLI) or Chronic Limb Threatening Ischemia (CLTI) = μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χρόνιο (≥ 2 εβδομάδες) ισχαιμικό πόνο ηρεμίας, τραύμα/έλκος που δεν επουλώνεται ή γάγγραινα σε ένα ή και στα δύο κάτω άκρα, και που αποδίδονται σε αντικειμενικά αποδεδειγμένη αρτηριακή αποφρακτική νόσο¹⁶

Οξεία Ισχαιμία Κάτω Άκρου - Acute Limb Ischemia (ALI) = οξεία (< 2 εβδομάδες) σοβαρή υποαιμάτωση του κάτω άκρου που χαρακτηρίζεται από τα εξής χαρακτηριστικά: πόνο, ωχρότητα, απώλεια σφύξεων, ψυχρότητα, παραισθησία και παράλυση¹⁶

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία (Antiplatelet Therapy - APT)

Τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τη χρήση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (SAPT) μετά από ενδαγγειακή επαναγγείωση είναι λίγα. Μια μετα-ανάλυση των Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) ανέφερε μια μη-σημαντική μείωση στα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά συμβάντα (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events - MACCE) με τη χρήση SAPT έναντι εικονικού φαρμάκου/placebo (2.5% vs 3.5% αντίστοιχα), σε μια υποομάδα 946 ασθενών που υποβλήθηκαν σε LER για PAD.²

Η μελέτη CAMPER (Clopidogrel and Aspirin in the Management of Peripheral Endovascular Revascularization) ήταν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που προσπάθησε να αξιολογήσει την ασφάλεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT) μετά από EVT, αλλά τερματίστηκε πρόωρα λόγω μη επαρκούς στρατολόγησης.⁸ Στη μελέτη MIRROR (2012), 80 ασθενείς με PAD των κάτω άκρων τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε ημερήσια δόση 100 mg ασπιρίνης μαζί με 75 mg κλοπιδογρέλης για 6 μήνες, είτε την ίδια δόση ασπιρίνης μαζί με placebo, αντί της κλοπιδογρέλης, μετά από EVT. Οι ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη ωφελήθηκαν κλινικά από την φαρμακευτική αγωγή, με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επαναγγείωσης της βλάβης στόχου (target lesion revascularization - TLR) για 6 μήνες μετά την επέμβαση ($p=0.04$). Επιπλέον, η DAPT δεν οδήγησε σε περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές από την SAPT. Αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται να υποστηρίζουν τη χρήση DAPT περι-επεμβατικά και για 6 μήνες μετά την EVT σε ασθενείς με PAD, αν και αυτή η μελέτη ήταν αρκετά μικρή.²² Το 2016 οι Soden et al. δημοσίευσαν μια μελέτη που περιελάμβανε 51.745 PVIs κάτω άκρων από το Vascular Quality Initiative (VQI) registry, με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη, DAPT, μονοθεραπεία εκτός ασπιρίνης ή καθόλου αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Η ανάλυσή τους έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν DAPT είχαν βελτιωμένη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο ασπιρίνη. Αυτό το όφελος ήταν πιο εμφανές σε ασθενείς με πιο σοβαρή PAD, ιδιαίτερα σε εκείνους με CLTI που υποβλήθηκαν σε LER.²³ Οι Ramanan et al. το 2021, σε 33.781 ασθενείς από το VQI registry που υποβλήθηκαν σε EVT, έδειξαν ότι η DAPT είχε θετικό αντίκτυπο στην επιβίωση χωρίς ακρωτηριασμό (amputation free survival - AFS), καθώς και στην TLR μετά από EVT. Ωστόσο, η DAPT δεν συσχετίστηκε με θετικό

αντίκτυπο στους μείζονες ακρωτηριασμούς μετά από EVT.²⁴ Αργότερα το 2022, οι Khan et al. μελέτησαν 11.503 ασθενείς και 12.433 κάτω άκρα επίσης από το VQI registry και διαπίστωσαν ότι η μονοθεραπεία με P2Y12 αναστολέα συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, όσον αφορά τη θνησιμότητα και την διάσωση σκέλους (limb salvage - LS). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση και στην LS μεταξύ της μονοθεραπείας με P2Y12 αναστολέα και της DAPT. Επειδή ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με DAPT ήταν καλά τεκμηριωμένος, θεωρήθηκε ότι η μονοθεραπεία με P2Y12 αναστολέα μπορεί να είναι πιο κατάλληλη μακροχρόνια θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με CLTI, ιδιαίτερα σε εκείνους με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.²⁵ Παρόλα αυτά, μια αναδρομική ανασκόπηση συμπτωματικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε EVT, από τους Chinai et al. το 2020, η οποία συμπεριέλαβε 625 ασθενείς και 754 κάτω άκρα, απέτειχε να δείξει στοιχεία βελτιωμένης AFS σε ασθενείς με CLTI που υποβλήθηκαν σε EVT και έλαβαν για 3 μήνες DAPT έναντι αυτών που έλαβαν SAPT.²⁶ Οι Ipema et al. το 2020, επίσης δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ SAPT και DAPT όσον αφορά τα MALE, MACE και αιμορραγικές επιπλοκές στους 1, 3 και 12 μήνες μετά από PVIs σε αγγεία περιφερικότερα του βουβωνικού συνδέσμου, σε 237 ασθενείς και 258 επεμβάσεις. Η ανάλυση μιας υποομάδας ασθενών που υποβλήθηκαν σε EVT κάτωθεν του γόνατος έδειξε ότι η DAPT ήταν πιο ευνοϊκή έναντι της SAPT όσον αφορά την συχνότητα των MALE στους 12 μήνες, παρόλο που οι υποομάδες ήταν μικρές.¹

Η DAPT μετά την ενδαγγειακή τοποθέτηση stent είναι παγκοσμίως αποδεκτή για την πρόληψη των επακόλουθων θρομβωτικών επιπλοκών. Ωστόσο, η ακριβής χρονική περίοδος κατά την οποία θα πρέπει να χορηγείται η DAPT μετά από την τοποθέτηση stent, ποικίλλει πάρα πολύ μεταξύ των διαφορετικών κέντρων.³ Το 2016, οι Thott et al. δημοσίευσαν την μελέτη τους με 1.941 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε EVT για CLTI, και έδειξαν ότι μια εκτεταμένη διάρκεια θεραπείας (>100 ημέρες μετά την επέμβαση) με DAPT δεν ήταν σημαντικά καλύτερη από μια βραχύτερη θεραπεία (<100 ημέρες) (HR 0.54 vs HR 0.59, p=0.77). Έδειξαν επίσης μια χαμηλότερη συχνότητα μείζονων ακρωτηριασμών για τους ασθενείς που έλαβαν DAPT σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο ασπιρίνη. Σε αναλύσεις υποομάδων φάνηκε ότι η σημαντική επίδραση της DAPT περιοριζόταν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβλήθηκαν σε EVT. Όμως η DAPT δεν είχε καμία επίδραση στη θνησιμότητα και δεν υπήρχαν διαφορές στις αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ DAPT και SAPT.²⁷ Το 2017, οι Kronlage et al. συνέκριναν μια βραχεία διάρκεια (4-6 εβδομάδες) DAPT

μετά από EVT σε ασθενείς με PAD, με μια παρατεταμένη διάρκεια (8-12 εβδομάδες) DAPT, σε ένα σύνολο 214 ασθενών και 261 PVIs. Η βραχύτερη διάρκεια DAPT φάνηκε να μην είναι κατώτερη από την παρατεταμένη διάρκεια DAPT όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μετά από PVIs, μετά από ένα διάστημα παρακολούθησης (follow-up) 12 μηνών.³ Οι Cho et al. το 2019, μελέτησαν 693 ασθενείς με PAD κάτω άκρων που υποβλήθηκαν σε EVT και τους ταξινόμησαν σε 2 ομάδες (DAPT<6 μήνες ή SAPT vs DAPT≥6 μήνες). Η διάρκεια της DAPT≥6 μήνες συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά MACE και MALE σε σύγκριση με την DAPT<6 μήνες ή την SAPT. Η DAPT πέρα των 6 μηνών συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερη συχνότητα θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο, TLRs και μείζονες ακρωτηριασμούς. Επιπλέον, η DAPT≥6 μήνες δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες.²⁸

Υπάρχουν επίσης αρκετές εν εξελίξει δοκιμές που αξιολογούν τον ρόλο των αντιαιμοπεταλιακών μετά από EVT. Η ASPIRE PAD (Antiplatelet Strategy for Peripheral arterial Interventions for Revascularization of lower Extremities) είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε EVT για PAD και λαμβάνουν κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης για διάστημα 12 μηνών έναντι του 1 μήνα. Θα αξιολογηθούν τα ποσοστά πρωτοπαθούς βατότητας, διάσωσης του σκέλους, μη-θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (EM), ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (IAEE) και συνολικής επιβίωσης.⁸ Η μελέτη LONGDAPTPAD (Effect of Prolonged DAPT After Lower Extremity Percutaneous Transluminal Angioplasty In Patients with Lower Extremity PAD) είναι μια open-label δοκιμή που θα αξιολογήσει τους 3 με τους 12 μήνες DAPT, με χαμηλή δόση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλη, μετά από EVT. Οι ασθενείς με CLTI έχουν αποκλειστεί από αυτή την δοκιμή, και τα MACE και MALE είναι τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία για αυτή την μελέτη.^{10,6}

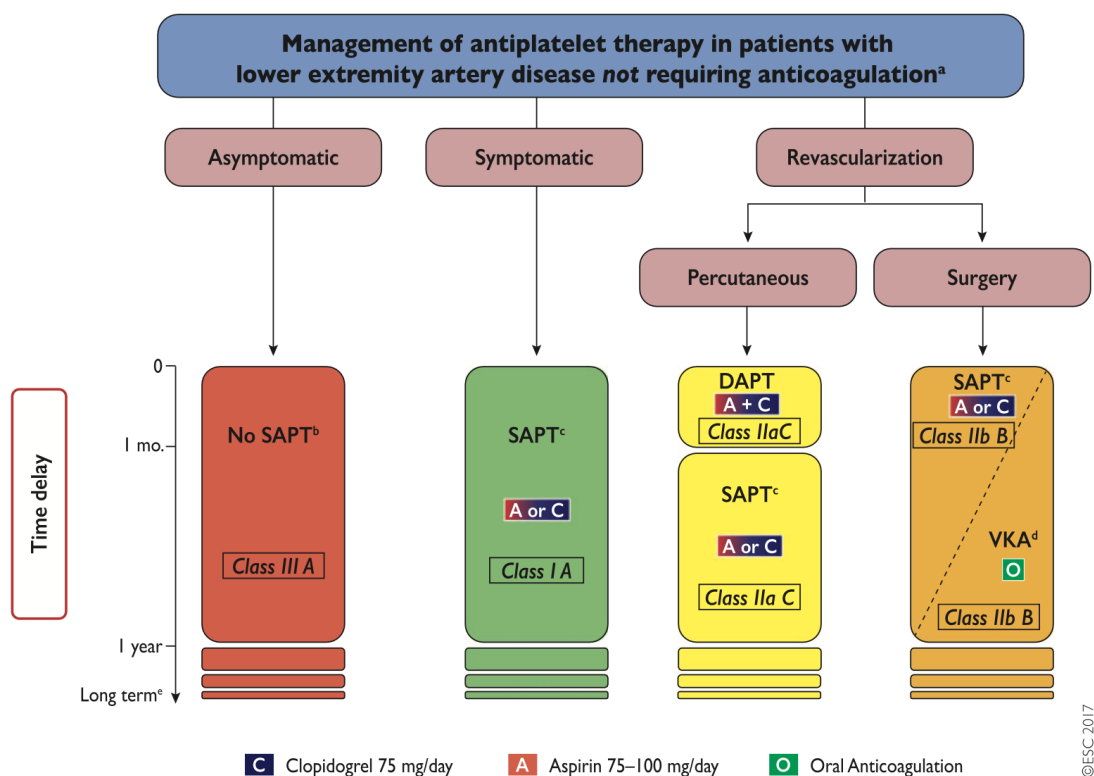
Το 2018 έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης του ρόλου της τικαγρελόρης έναντι της ασπιρίνης ως μονοθεραπεία στη διαχείριση ασθενών μετά από EVT κάτω άκρων. Η μελέτη αυτή, που ονομαζόταν Ti-PAD (Ticagrelor in Peripheral Artery Disease Endovascular Revascularization), τερματίστηκε νωρίς λόγω αργής στρατολόγησης. Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος (40 ασθενείς) και του πρόωρου τερματισμού, τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας δεν μπόρεσαν να αξιολογηθούν αξιόπιστα. Δεν υπήρξαν σημαντικές ανισορροπίες στα καταληκτικά σημεία ασφαλείας ή στα ανεπιθύμητα συμβάντα μεταξύ των ομάδων που να εγείρουν ανησυχία.²⁹

Ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που έχει μελετηθεί μετά από ενδαγγειακές επεμβάσεις σε ασθενείς με PAD είναι η σιλοσταζόλη. Οι Benjo et al. το 2014 δημοσίευσαν μια μετα-ανάλυση από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, στην οποία η σιλοσταζόλη μετά από EVT για PAD κάτω άκρων φάνηκε να μειώνει σημαντικά τις επαναστενώσεις, τις TLRs και τις συνδυασμένες ανεπιθύμητες εκβάσεις.³⁰ Οι Neel et al. το 2015 δημοσίευσαν τα στοιχεία τους από 14.353 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε EVT. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χρήση σιλοσταζόλης συσχετίστηκε με βελτίωση στην AFS στον 1 χρόνο. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη επέδειξαν επίσης σημαντικό όφελος από τη λήψη σιλοσταζόλης.³¹ Τέλος, στην μεγαλύτερη μετα-ανάλυση για την σιλοσταζόλη μετά από EVT για PAD, από τους Megaly et al. το 2019, η χρήση της σιλοσταζόλης συσχετίστηκε με βελτίωση στην πρωτογενή βατότητα και χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονα ακρωτηριασμό και TLR. Η ευνοϊκή επίδραση της σιλοσταζόλης ήταν ανεξάρτητη από την χρήση κλοπιδογρέλης ή OAC (βαρφαρίνη). Δυστυχώς, η αιμορραγία δεν αναφέρονταν επαρκώς στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες και δεν ήταν εφικτό να αναλυθεί. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου της σιλοσταζόλης μετά από EVT σε ασθενείς με PAD.³²

Ενδιαφέρον εμφανίζει μια νεότερη μελέτη της οποίας στόχος ήταν να αξιολογήσει τον ρόλο της σαρπογρελάτης παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά από επεμβάσεις στα αγγεία των κάτω άκρων (μελέτη SAFE). Η σαρπογρελάτη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του 5-υδροξυτρυπταμινικού 2A υποδοχέα (5-HT), που αναστέλλει την 5-HT-προκαλούμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σε αντίθεση με άλλα αντιαιμοπεταλιακά, η σαρπογρελάτη έχει την μοναδική ικανότητα να αναστέλλει την αγγειοσύσπαση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (vascular smooth muscle cell - VSMC), μέσω της αλληλεπίδρασής της με 5-HT 2A υποδοχείς στα VSMC. Οι Han et al. το 2023, τυχαιοποίησαν 272 ασθενείς μετά από επιτυχείς PVI για αγγειακές αλλοιώσεις περιφερικότερα του βουβωνικού συνδέσμου, ώστε να λάβουν είτε ασπιρίνη σε συνδυασμό με σαρπογρελάτη, είτε ασπιρίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα της σαρπογρελάτης ήταν μη-κατώτερη της ομάδας της κλοπιδογρέλης όσον αφορά την TLR στους 6 μήνες. Τα MACE και MACE των δύο ομάδων ήταν επίσης συγκρίσιμα. Ωστόσο, είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν πρόσθετες κλινικές δοκιμές και σε μεγαλύτερους και πολυεθνικούς πληθυσμούς για την γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων.³³

Με βάση λοιπόν τα έως τώρα δεδομένα, οι οδηγίες των διαφόρων εταιρειών πολλές φορές δίστανται όσον αφορά τον τύπο και την διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με PAD έπειτα από EVT. Σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες του ACCP(2012) προτιμάται η SAPT έναντι της DAPT μετά από EVT, ενώ οι νεότερες οδηγίες από AHA/ACC(2016), ESC/ESVS(2017), GVG(2019), I.M.E.Θ.A.(2021), CCS(2022) και ESVS(2023) προτείνουν την χρήση DAPT μετά την EVT, με διάρκεια που κυμαίνεται από τουλάχιστον 1 μήνα και για έως και 6 μήνες, ακολουθούμενη από SAPT εφ' όρου ζωής.^{15,16,17,18,19,20,21} Στην Εικόνα 2 φαίνεται ένα χρήσιμο για τον κλινικό ιατρό σχεδιάγραμμα με τις οδηγίες του 2017 από τις ESC/ESVS.

Εικόνα 2. Διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων που δεν χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή¹⁷



SAPT=Single Antiplatelet Therapy, DAPT=Dual Antiplatelet Therapy, VKA=Vitamin K Antagonist

3.2 Αντιπηκτική Θεραπεία (Anticoagulant Therapy - ACT)

Το 2022, οι Pelicon et al. διερεύνησαν 1.231 ασθενείς μετά από επιτυχή EVT κάτω άκρων, οι οποίοι έλαβαν είτε μόνο APT είτε πλήρη δόση ACT με ή χωρίς παροδική APT μετά την επέμβαση. Μετά την αντιπαράβολή των δύο ομάδων (ACT vs APT), δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύνθετη έκβαση αποτελεσματικότητας της κάθε ομάδας όσον αφορά τον θάνατο από όλα τα αίτια, την έξαρση των συμπτωμάτων της PAD, ή προηγουμένως απρογραμματίστο μείζονα ακρωτηριασμό του υπό θεραπεία άκρου λόγω αγγειακής αιτίας. Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο καταληκτικό σημείο ασφαλείας, που οριζόταν ως ένα μείζον αιμορραγικό συμβάν.³⁴ Οι Ramkumar et al. το 2023 δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους από 6.809 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε EVT για αποφρακτική PAD των κάτω άκρων και πήραν εξιτήριο με αγωγή κάποιο αντιπηκτικό, εκ των οποίων η βαρφαρίνη ήταν το πιο συχνά χορηγούμενο (87%) και τα άμεσα από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά (DOACs) συνταγογραφήθηκαν σπάνια (άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης 0.18% και αναστολείς του παράγοντα Χα 1.1%). Σε σύγκριση με την μη λήψη αντιπηκτικού, η ACT μετά από EVT συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά απώλειας βατότητας (~41%), MALE (~40%) και θνησιμότητα από όλα τα αίτια (~24%). Περαιτέρω μελέτες που θα χρησιμοποιούν μεγαλύτερες και πολυεθνικές αντιπροσωπευτικές κοόρτες ασθενών είναι αναγκαίες, ώστε να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των διαφορετικών ειδών αντιπηκτικών μετά από EVT.³⁵

Επί του παρόντος δεν έχει δημοσιευθεί κάποια έρευνα που να προκρίνει την χρήση σκέτης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με PAD έπειτα από EVT, εφόσον δεν λάμβαναν ήδη αντιπηκτική αγωγή για κάποιον άλλο λόγο.

3.3 Ασθενείς με άλλη ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής - Κολπική Μαρμαρυγή

Καθώς η αντιπηκτική αγωγή σε πλήρη δόση θα συνεχίσει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με PAD και με ορισμένες συννοσηρότητες (π.χ. ΚΜ), και που μπορεί να χρειαστούν επαναγγείωση, είναι αναγκαία περαιτέρω έρευνα ώστε να αποσαφηνιστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της στην μετεγχειρητική περίοδο.³⁴ Ο επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με PAD είναι περίπου 10-13%. Η ΚΜ και η PAD

μοιράζονται παρόμοια επιδημιολογικά πρότυπα και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάντα και θνησιμότητα. Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με KM και PAD διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάντα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, η παρουσία PAD σχετίζεται σημαντικά με 1.3-2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕΕ, και ο κίνδυνος για θρομβωτικά επεισόδια γενικά αυξάνεται έως και 2 φορές.³⁶ Οι ασθενείς με KM που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ΙΑΕΕ ή συστηματική θρομβοεμβολή, επωφελούνται από την αντιπηκτική θεραπεία. Για αυτό το λόγο, η χρήση τριπλής θεραπείας (DAPT + ACT) για αυτούς τους ασθενείς θα αναμενόταν να είναι πρωταρχικής σημασίας μετά από EVT στα κάτω άκρα. Ωστόσο, η τριπλή θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγικά συμβάντα, ενώ το σχήμα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με SAPT και ACT έχει δείξει παρόμοιο ποσοστό θρομβώσεων των stent αλλά χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικών αιμορραγιών από την τριπλή θεραπεία σε ασθενείς με KM που υποβλήθηκαν σε PCI.³⁷

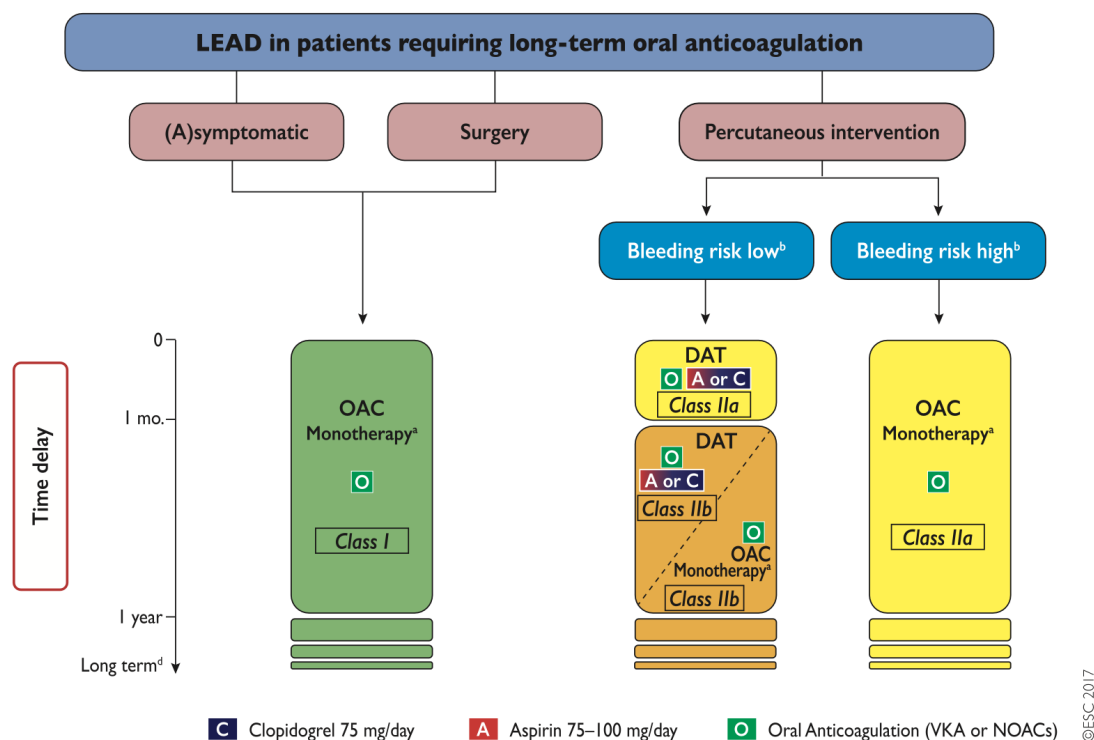
Το 2018, 32 ασθενείς με KM που υποβλήθηκαν σε EVT για PAD έλαβαν είτε ασπιρίνη σε συνδυασμό με ριβαροξαμπάνη είτε ασπιρίνη σε συνδυασμό με βαρφαρίνη για να αποφευχθεί η επαναπόφραξη. Η δόση της ασπιρίνης ήταν 100 mg ημερησίως και στις δύο ομάδες, η δόση της ριβαροξαμπάνης ήταν 10 mg/ημέρα και όσο για την βαρφαρίνη, υπήρχε προσαρμογή της δόσης ώστε να επιτυγχάνεται ένα INR (International Normalized Ratio) από 2.0 έως 3.0. Ο συνδυασμός ενός μόνο αντιαιμοπεταλιακού μαζί με την ACT προσέφερε μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική στην τριπλή θεραπεία για πρόληψη της επαναπόφραξης σε ασθενείς με KM που υποβλήθηκαν σε EVT για LEAD.³⁷

Οι Yu et al. το 2022 δημοσίευσαν μια μελέτη με 319 ασθενείς με KM που υποβλήθηκαν σε LER και έλαβαν είτε ριβαροξαμπάνη (10 mg μία φορά την ημέρα) είτε βαρφαρίνη, με ή χωρίς APTs. Παρόλο που δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάντα από τα κάτω άκρα, και η υπεροχή της έναντι της βαρφαρίνης παρέμεινε και στην μείωση του κινδύνου για ALI, μείζονες ακρωτηριασμούς για αγγειακά αίτια, επαναγγειώσεις για υποτροπιάζουσα ισχαιμία κάτω άκρων και θάνατο από κάθε αιτία. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν ότι η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης ήταν μη-κατώτερη της βαρφαρίνης όσον αφορά τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφαλείας, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων, των ενδοκράνιων και των θανατηφόρων αιμορραγιών. Η συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικής αιμορραγίας ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα της

ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την ομάδα της βαρφαρίνης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συνολικά αιμορραγικά συμβάντα μεταξύ των δύο ομάδων κατά την περίοδο παρακολούθησης. Η τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία έχει ευρέως αποδειχθεί ότι προκαλεί αύξηση στην συχνότητα των αιμορραγικών συμβάντων, χωρίς εμφανές όφελος για την πρόληψη της επαναστένωσης και της συστηματικής θρόμβωσης μετά την επέμβαση.³⁶ Τέλος, ελλείπει ειδικών κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ΚΜ και PAD, τα DOACs παραμένουν προτιμώμενα έναντι των VKAs (Vitamin-K Antagonists - Ανταγωνιστές Βιταμίνης-K).³⁸

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, τόσο από τις ESC/ESVS(2017) όσο και από το I.M.E.Θ.A.(2021), αναφέρουν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αντιπηκτική αγωγή (π.χ. για ΚΜ ή μηχανική προσθετική βαλβίδα) και υποβάλλονται σε EVT, θα πρέπει να εκτιμάται ο αιμορραγικός και ο ισχαιμικός τους κίνδυνος. Σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός σε σύγκριση με τον ισχαιμικό, θα πρέπει να χορηγείται το OAC μόνο του και μετά την EVT, ενώ σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός, θα πρέπει μετά την EVT να χορηγείται σε συνδυασμό με το OAC και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη, για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα και για έως και 6 μήνες σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει άλλη σημαντική ένδειξη για λήψη μακροχρόνιας SAPT (π.χ. CAD). Στην συνέχεια από το διάστημα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (Dual Antithrombotic Therapy - DAT) με ένα αντιπηκτικό και ένα αντιαιμοπεταλιακό, διατηρείται μόνο η χρόνια αντιπηκτική αγωγή.^{17,19} Μάλιστα, στις ακόμα νεότερες οδηγίες του ESVS(2023), συνιστάται το διάστημα συγχορήγησης του OAC με το APT να μην ξεπερνά τους 3 μήνες.²¹ Στην Εικόνα 3 φαίνονται οι οδηγίες του 2017 από τις ESC/ESVS για τους ασθενείς με PAD που λαμβάνουν ήδη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή για άλλο λόγο και υποβάλλονται σε EVT.

Εικόνα 3. Διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή¹⁷



LEAD=Lower Extremity Arterial Disease, OAC=Oral Anticoagulation, DAT=Dual Antithrombotic Therapy, VKA=Vitamin K Antagonist, NOAC=Non-vitamin K Oral Anticoagulant

3.4 Συνδυασμός Αντιαιμοπεταλιακής και Αντιπηκτικής Θεραπείας

Μια μικρή κλινική δοκιμή από τους Li et al. το 2013, σχεδιάστηκε για να συμπεριλάβει 110 ασθενείς και να συγκρίνει τις επιδράσεις της κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με βαρφαρίνη έναντι της κλοπιδογρέλης μόνης της, στην πρόληψη της επαναστένωσης μετά από EVT των αρτηριών των κάτω άκρων. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω φτωχής στρατολόγησης και παρόλο που στρατολογήθηκαν 88 ασθενείς, μόνο οι 50 (63 κάτω άκρα) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των ποσοστών επαναστένωσης στους 12 μήνες. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών αιμορραγικών συμβάντων στην ομάδα που λάμβανε συνδυαστική θεραπεία ήταν 21% σε σύγκριση με το 7% στην ομάδα που λάμβανε μόνο κλοπιδογρέλη, ωστόσο αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($p=0.31$). Αν και ο

συνδυασμός κλοπιδογρέλης με βαρφαρίνη δεν ήταν πιο αποτελεσματικός από την κλοπιδογρέλη μόνη της για την πρόληψη των επαναστενώσεων μετά από EVT, η συνδυαστική θεραπεία έτεινε να αυξάνει τα κλινικά αιμορραγικά συμβάντα, χωρίς ωστόσο στατιστικές διαφορές.³⁹

Οι Moll et al. το 2018 τυχαιοποίησαν 203 ασθενείς μετά από επιτυχημένη EVT (μελέτη ePAD), εντός 4 ωρών από την επίτευξη αιμόστασης, για να λάβουν είτε εδοξαμπάνη (60 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg/ημέρα) είτε κλοπιδογρέλη (μία δόση εφόδου 300 mg ακολουθούμενη από 75 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg/ημέρα) για διάστημα 3 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτής της “head-to-head” μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε EVT είχαν παρόμοιους κινδύνους για μείζονα και απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά επεισόδια και στις δύο ομάδες ασθενών. Με βάση την ταξινόμηση για τις αιμορραγίες κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση για τον ορισμό των αιμορραγιών στις δοκιμές που συμπεριλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες, δεν υπήρξαν μείζονα ή απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά συμβάντα στην ομάδα της εδοξαμπάνης, έναντι 4 (4%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, αν και αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Χρησιμοποιώντας τον ορισμό των αιμορραγιών κατά ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), που χρησιμοποιείται πιο συχνά στις σύγχρονες δοκιμές των OACs για την κοιλιακή μαρμαρυγή (KM) και την φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ), υπήρξαν περισσότερα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, αλλά περισσότερες κλινικά σχετικές μη-μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα της εδοξαμπάνης, χωρίς ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Στους 6 μήνες, οι ασθενείς στην ομάδα της εδοξαμπάνης είχαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο επαναστένωσης/επαναπόφραξης σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Όταν εξετάστηκαν η πρώτη εμφάνιση μείζονος ακρωτηριασμού και MACE, μαζί με την επαναστένωση/επαναπόφραξη ή την TLR, η σχετική μείωση κινδύνου αυξήθηκε στο 20% υπέρ της εδοξαμπάνης, αλλά αυτές οι διαφορές δεν κατάφεραν να φτάσουν τη στατιστική σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα από την μελέτη ePAD προτείνουν ότι ο συνδυασμός ενός DOAC (εδοξαμπάνης) και ασπιρίνης μπορεί πράγματι να είναι το βέλτιστο αντιθρομβωτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του μείζονος συστατικού της θρόμβωσης και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου απώλειας της βατότητας μετά από EVT σε ασθενείς με PAD. Απαιτείται όμως μια τυχαιοποιημένη δοκιμή επαρκούς μεγέθους για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα.⁷

Μια μεγάλη επανάσταση στην αντιθρομβωτική θεραπεία ασθενών με PAD μετά από EVT σημειώθηκε με την δημοσίευση της μελέτης VOYAGER PAD το 2020, ακολουθώντας τα αποτελέσματα του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης σε ασθενείς με PAD στην μελέτη COMPASS. Οι Bonaca et al. τυχαιοποίησαν 6.564 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε LER για PAD των κάτω άκρων, από τον Αύγουστο του 2015 έως τον Ιανουάριο του 2018, σε 542 κέντρα σε 34 χώρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριβαροξαμπάνη (2.5 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη είτε placebo σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν μια σύνθεση των ALI, μείζονος ακρωτηριασμού για αγγειακά αίτια, EM, IAEΕ ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Το καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν η μείζονα αιμορραγία όπως ορίζεται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TIMI. Η μείζονες αιμορραγίες όπως ορίζονται κατά ISTH και κατά BARC (Bleeding Academic Research Consortium), αξιολογήθηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ασφαλείας. Η κλοπιδογρέλη μπορούσε να συγχρηγηθεί για έως και 6 μήνες μετά την LER κατά την κρίση του ερευνητή, και από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την μελέτη το 51% λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν υποβληθεί σε ενδαγγειακή θεραπεία (65%). Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 28 μήνες. Η προσθήκη ριβαροξαμπάνης σε δόση 2.5 mg δύο φορές την ημέρα στην ασπιρίνη σε ασθενείς με συμπτωματική PAD που είχαν υποβληθεί σε LER, μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της σύνθετης έκβασης των ALI, ακρωτηριασμού για αγγειακά αίτια, EM, IAEΕ ή καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου ασφαλείας της μείζονας αιμορραγίας κατά TIMI δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη με τον συνδυασμό ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης σε σχέση με την ασπιρίνη μόνη της, αλλά ο συνδυασμός συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου ασφαλείας της μείζονας αιμορραγίας κατά ISTH.⁵

Μια δευτερεύουσα ανάλυση της δοκιμής VOYAGER PAD από τους Krantz et al. έδειξε ότι, παρόλο που οι μεγαλύτεροι ηλικιακά ασθενείς (≥ 75 ετών) διατρέχουν γενικότερα υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, δεν υπήρχε μοτίβο για αυξημένες αιμορραγίες με την ριβαροξαμπάνη σε αυτούς τους ασθενείς, και αριθμητικά υπήρχαν λιγότερα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα όπως ενδοκράνιες ή θανατηφόρες αιμορραγίες. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με PAD διατρέχουν επίσης αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο μετά από LER. Η προσθήκη ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δύο φορές την ημέρα σε χαμηλή δόση ασπιρίνης, μείωσε αυτόν τον κίνδυνο με σταθερό όφελος

σε όλο το φάσμα των ηλικιών και ενδεχομένως με ακόμη μεγαλύτερο όφελος για την μείωση των ALI σε ηλικίες ≥ 75 ετών. Συνολικά, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με ένα ευνοϊκό προφίλ οφέλους-κινδύνου ανεξάρτητα από την ηλικία και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ακόμη και σε ασθενείς με PAD ≥ 75 ετών.⁴

Οι Hiatt et al. διερεύνησαν την επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης στους ασθενείς της μελέτης VOYAGER PAD. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη τη στιγμή της τυχαιοποίησης ήταν μια προκαθορισμένη υποομάδα και η χρήση της καθώς και η διάρκεια χρήσης της υπολογίστηκαν από την στιγμή της τυχαιοποίησης. Για να διερευνηθεί περαιτέρω η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης, ο πληθυσμός που έλαβε κλοπιδογρέλη χωρίστηκε σε αυτούς με βραχυπρόθεσμη έκθεση (≤ 30 ημέρες) και σε αυτούς με μακροπρόθεσμη έκθεση (>30 ημέρες). Η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε στο 51% των ασθενών, και από τους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη κατά την τυχαιοποίηση, το 90.7% υποβλήθηκε σε ενδαγγειακή επέμβαση. Συμπερασματικά, η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης έναντι του placebo ήταν σταθερή, ανεξαρτήτως από την χορήγηση κλοπιδογρέλης. Η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε επίσης με περισσότερες μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI, ανεξαρτήτως από την χορήγηση κλοπιδογρέλης. Τα ποσοστά επίπτωσης ενδοκρανιακής ή θανατηφόρας αιμορραγίας ήταν χαμηλά και παρόμοια, ανεξάρτητα από την ομάδα θεραπείας ή την έκθεση σε κλοπιδογρέλη. Οι μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH, ένα προκαθορισμένο δευτερογενές καταληκτικό σημείο ασφαλείας, είχαν υψηλότερα ποσοστά συνολικής επίπτωσης από τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI, με σημαντική αύξηση στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με αυτήν του placebo, αλλά χωρίς αλληλεπίδραση με την χρήση κλοπιδογρέλης. Αν και δεν υπήρχε επίσημη αλληλεπίδραση όσον αφορά την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την συγχορήγηση κλοπιδογρέλης, παρατηρήθηκε μια τάση για περισσότερες μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH στους ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση στην κλοπιδογρέλη για >30 ημέρες, η οποία δεν παρατηρήθηκε σε αυτούς με έκθεση στην κλοπιδογρέλη για ≤ 30 ημέρες ή χωρίς καθόλου έκθεση στην κλοπιδογρέλη. Όταν αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της έκθεσης στην κλοπιδογρέλη και έως και 1 έτος, ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία κατά ISTH ήταν παρόμοιος τόσο για την μη χρήση κλοπιδογρέλης όσο και για την χρήση για ≤ 30 ημέρες. Ωστόσο, για την χρήση κλοπιδογρέλης για >30 ημέρες, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ήταν μεγαλύτερος. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης, ιδιαίτερα για διάρκεια >30 ημέρες, συσχετίστηκε με αριθμητικά αυξημένες μείζονες αιμορραγίες. Αυτά τα δεδομένα

υποστηρίζουν ότι η προσθήκη ριβαροξαμπάνης στην ασπιρίνη μετά από LER, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης, για ένα μικρό χρονικό διάστημα (≤ 30 ημέρες), σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγίες.⁴⁰

Υπάρχουν επίσης και άλλες δευτερεύουσες αναλύσεις της μελέτης VOYAGER PAD. Σε μία από αυτές, οι Hess et al. ανέλυσαν την επίδραση της ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με την ασπιρίνη συγκεκριμένα στην ALI. Σε σύγκριση με το placebo, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του κινδύνου για ALI (HR, 0.67 [95% CI, 0.55-0.82]; $p=0.0001$). Η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ALI συνολικά κατά 33% όταν προστέθηκε στην ασπιρίνη, με μεγάλο όφελος να παρατηρείται νωρίς μετά την LER, να συνεχίζεται με την πάροδο του χρόνου και για τις σοβαρές ALI, και με σημαντική επίδραση ανεξαρτήτως του τύπου της επαναγγείωσης και της χορήγησης κλοπιδογρέλης.⁴¹

Όσον αφορά τα συνολικά ισχαιμικά συμβάντα, οι Bauersachs et al. διαπίστωσαν ότι, παρόλο που οι ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, ιδιαίτερα εκείνοι που υποφέρουν από ένα συμβάν, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπιάζοντα συμβάντα, η ριβαροξαμπάνη 2.5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ασπιρίνη έναντι της ασπιρίνης μόνης της, μείωσε τόσο τα πρώτα όσο και τα υποτροπιάζοντα ανεπιθύμητα συμβάντα από τα κάτω άκρα και καρδιαγγειακά συμβάντα, με ακόμη μεγαλύτερο συνολικό όφελος όταν λήφθηκαν υπόψη όλα τα συμβάντα.⁴²

Κατά τη διάρκεια της νόσου τους, οι ασθενείς με συμπτωματική PAD μετά από LER μπορεί να έχουν περισσότερες από μία θρομβωτικές επιπλοκές με την πάροδο του χρόνου, περισσότερους από έναν τύπους θρόμβωσης (αρτηριακή ή φλεβική) και θρομβώσεις σε διάφορα σημεία (π.χ. ΙΑΕΕ, ΕΜ, ΠΕ [Πνευμονική Εμβολή], ΕΒΦΘ [Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση]). Χρησιμοποιώντας δεδομένα από την δοκιμή VOYAGER PAD, οι Berkowitz et al. διαπίστωσαν ότι η ριβαροξαμπάνη μείωσε τη συχνότητα του πρώτου αρτηριακού και φλεβικού θρομβωτικού συμβάντος κατά 24%, με μείωση του απόλυτου κινδύνου (Absolute Risk Reduction - ARR) σε 1.7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών, και μείωσε το συνολικό ποσοστό αρτηριακών και φλεβικών θρομβωτικών συμβάντων κατά 23%, με ένα ARR σε 2.4 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών.⁴³

Οι Hess et al. το 2022 διερεύνησαν την επίδραση της ριβαροξαμπάνης στον πληθυσμό της μελέτης VOYAGER PAD όσον αφορά την ΦΘΕΝ (Φλεβική Θρομβο-Εμβολική Νόσο - Venous Thromboembolism / VTE). Οι ασθενείς με ΦΘΕΝ

έχει παρατηρηθεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για ταυτόχρονη αθηροσκλήρωση, καθώς επίσης και αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθα αθηροσκληρωτικά ισχαιμικά επεισόδια. Η συμπτωματική ΦΘΕΝ, που ορίζεται ως ΠΕ (Πνευμονική Εμβολή) ή ΕΒΦΘ (Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση), εξακριβώθηκε μελλοντικά από τους ερευνητές και ήταν ένα προκαθορισμένο δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με 39% χαμηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕΝ (HR, 0.61 [CI, 0.37-0.998]; $p=0.047$), με το όφελος να είναι εμφανές νωρίς και να διατηρείται με την πάροδο του χρόνου.⁴⁴

Τέλος, ένα άλλο DOAC που έχει σημαντικά λιγότερα στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση του σε ασθενείς με PAD, παρόλο που η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του έχουν υποστηριχθεί για άλλες ενδείξεις, όπως για την πρόληψη θρόμβωσης σε ασθενείς με ΚΜ και ΟΣΣ (Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο), είναι η απιξαμπάνη. Η χρήση της απιξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη στην CLTI βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση στην συνεχιζόμενη μελέτη AGRIPPA (Efficacy and Safety of Apixaban in Reducing Restenosis and Limb Loss in PAD Patients).¹³

Τα δεδομένα για την χρήση συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακής με αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε EVT, είναι σχετικά νέα και δεν έχουν προλάβει να ληφθούν υπόψη σε πολλές από τις κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων εταιρειών. Ωστόσο, ήδη από το 2021 σε ένα consensus του ERC για την αντιθρομβωτική θεραπεία στην PAD, συστήνεται η συγχορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης με ριβαροξαμπάνη 2.5 mg δύο φορές ημερησίως για ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις επαναγγείωσης (ανοικτό χειρουργείο ή ενδαγγειακά) για LEAD και χωρίς αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.³⁸ Το I.M.E.Θ.Α., στις οδηγίες που εξέδωσε το 2021, έλαβε υπόψη επίσης αυτά τα δεδομένα, και προτείνει μετά το αρχικό βραχύ διάστημα λήψης DAPT, την μακροχρόνια χορήγηση συνδυασμού ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δύο φορές ημερησίως με ασπιρίνη 100 mg ημερησίως, έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός.¹⁹ Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες από το CCS(2022) έχουν επίσης συμπεριλάβει αυτά τα σύγχρονα δεδομένα, και συνιστούν την χορήγηση του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης με ασπιρίνη, και μάλιστα άμεσα μετά από την EVT για PAD, με ή χωρίς βραχυπρόθεσμη χορήγηση κλοπιδογρέλης²⁰. Τέλος, και στις νέες οδηγίες του 2023 από την ESVS, συνιστάται η συγχορήγηση ασπιρίνης με ριβαροξαμπάνη 2.5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση, και εάν μάλιστα χορηγηθεί άμεσα μετεγχειρητικά πέρα

από τον συνδυασμό αυτό και κλοπιδογρέλη, συνιστάται να μην χορηγηθεί για περισσότερο από 30 ημέρες.²¹ Στο άμεσο μέλλον αναμένεται και οι υπόλοιπες εταιρείες που εκδίδουν κατευθυντήριες οδηγίες να συμπεριλάβουν αυτές τις πρωτοποριακές γνώσεις που προέκυψαν πάνω στην αναστολή και των δύο οδών της θρόμβωσης στην αντιμετώπιση της PAD.

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι βασικότερες κλινικές δοκιμές οι οποίες συνέβαλαν στην δημιουργία των νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ενδαγγειακή αντιμετώπιση της PAD.

Πίνακας 3. Κλινικές δοκιμές για την Αντιθρομβωτική αγωγή μετά την Ενδαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο κάτω άκρων

	Antithrombotic Trialists’ Collaboration² (2002)	MIRROR²² (2012)	ePAD⁷ (2018)	VOYAGER PAD⁵ (2020)
<u>Σχεδιασμός</u>	Μετα-ανάλυση	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
<u>Πληθυσμός</u>	Υποομάδα EVT (n=946)	EVT με ή χωρίς stenting (n=80)	EVT (n=203)	LER (n=6564)
<u>Παρέμβαση</u>	APT vs placebo	DAPT (κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη) vs SAPT (ασπιρίνη)	Εδοξαμπάνη και Ασπιρίνη vs DAPT (κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη)	Ριβαροξαμπάνη και Ασπιρίνη vs SAPT (ασπιρίνη)
<u>Πρωτογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικό τητας</u>	MACCE	TLR (επαναγγείωση στους 6 μήνες)	Επανάστένωση ή Επαναπόφραξη	MACCE

<u>Καταληκτικά σημεία ασφαλείας</u>	Αιμορραγίες	Οι αιμορραγίες δεν αναφέρθηκαν	Αιμορραγίες κατά TIMI και ISTH	Αιμορραγίες
<u>Αποτελέσματα</u>	Μείωση της πιθανότητας για MACCE κατά 29%	Βελτιωμένη TLR 6 μήνες μετά την παρέμβαση (5% vs 20%; p=0.04)	Η Εδοξαμπάνη μείωσε τις επαναστενώσεις, τις επαναποφράξεις, τις TLR, τους ακρωτηριασμούς και τα MACE μη στατιστικά σημαντικά (42.3% vs 33.7%; HR 0.80; 95% CI 0.55-1.15).	Η Ριβαροξαμπάνη μείωσε το καταληκτικό σημείο της ALI, του μείζονος ακρωτηριασμού για αγγειακά αίτια, του EM, του ΙΑΕΕ, ή του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια στατιστικά σημαντικά (15.5% vs 17.8%; p=0.009; HR 0.85; 95% CI 0.76-0.96), αύξησε τις αιμορραγίες κατά ISTH (4.3% vs 3.08%; p=0.007; HR 1.42; 95% CI 1.10-1.84)

EVT=Endovascular Treatment, APT=Antiplatelet, MACCE=Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events, DAPT=Dual Antiplatelet Therapy, SAPT=Single Antiplatelet Therapy, TLR=Target Lesion Revascularization, TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction, ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis, MACE=Major Adverse Cardiovascular Events, LER=Lower Extremity Revascularization, ALI=Acute Limb Ischemia, EM=Εμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΙΑΕΕ=Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος αντιπροσωπεύει ένα μείζον ζήτημα υγείας που επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών.² Οι ασθενείς με συμπτωματική PAD που έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για MALE και MACE. Σε αντίθεση με τις αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αγγείων και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία και η χρόνια ισχαιμία κάτω άκρων γίνονται όλο και πιο συχνές.⁵ Ωστόσο, σε αντίθεση με την στεφανιαία και την εγκεφαλική αθηροσκληρωτική νόσο, οι μελέτες που αφορούν τις βέλτιστες μεθόδους μείωσης του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των αντιθρομβωτικών θεραπειών, σε ασθενείς με PAD, έχουν υποεκπροσωπηθεί στην βιβλιογραφία.²

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών και σχετιζόμενων με τα κάτω άκρα συμβάντων σε ασθενείς με σταθερή PAD αυξάνεται μετά την επαναγγείωση και σχετίζεται με αθηροθρόμβωση και επαναστένωση. Και οι δύο αυτές διαδικασίες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης, που αποτελούν τη βάση για τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών θεραπειών για την βελτιστοποίηση της επιτυχίας της επαναγγείωσης και για τη μείωση του μετεγχειρητικού καρδιαγγειακού κινδύνου.⁶ Σε μια προσπάθεια να παραταθεί η διάρκεια των παρεμβάσεων και να εξουδετερωθεί η προθρομβωτική κατάσταση που προκαλείται από τη διακοπή της ροής του αίματος, την ενδοθηλιακή βλάβη και την τοποθέτηση ενός ξένου σώματος, η αντιθρομβωτική θεραπεία θα μπορούσε να ενταθεί ιδιαίτερα την άμεση περίοδο μετά την επέμβαση επαναγγείωσης.¹¹

Ενώ τα ποσοστά ενδαγγειακών παρεμβάσεων σε περιφερικά αγγεία λοιπόν έχουν αυξηθεί και οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν αλλάξει δραματικά αυτές τις παρεμβάσεις, τα δεδομένα πίσω από τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αυτές είναι ελάχιστα.⁸ Πολλά από τα προοπτικά δεδομένα σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD προέρχονται από δοκιμές για την στεφανιαία κυκλοφορία και ως εκ τούτου δεν διαφωτίζουν για την μετεγχειρητική περίοδο ειδικά για τα αγγεία της περιφέρειας. Η βάση για την αντιθρομβωτική θεραπεία στα περιφερικά αγγεία καθοδηγείται σε μεγάλο βαθμό από αναλύσεις υποομάδων μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών.¹⁰ Η προέκταση των αντιθρομβωτικών σχημάτων και των πλεονεκτημάτων τους από τις στεφανιαίες δοκιμές στα περιφερικά αγγεία, είναι μια δελεαστική αλλά ωστόσο ακατάλληλη στρατηγική. Μετεγχειρητικά, οι ασθενείς με PAD έχουν συγκριτικά αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και

μικρότερη ανταπόκριση στην DAPT σε σχέση με τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, οι επεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία και οι επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία είναι εγγενώς διαφορετικές, καθώς οι μηχανικές δυνάμεις που δρουν στα αγγεία περιφερικότερα του βουβωνικού συνδέσμου είναι μοναδικές και αποτελούν πρόκληση για μια αποτελεσματική και ανθεκτική ενδαγγειακή παρέμβαση. Στα στεφανιαία αγγεία, η προσθήκη stents που εκλύουν αντι-πολλαπλασιαστικές ουσίες, κατέστησε αναγκαία τη χρήση σχημάτων DAPT. Εάν αυτό είναι απαραίτητο ή όχι και στην περιφέρεια, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα.¹⁰ Δυστυχώς υπάρχουν πολύ λίγες μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές που να έχουν εξετάσει τη χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από περιφερικές ενδαγγειακές επεμβάσεις. Επίσης, στις μελέτες που έχουν αξιολογήσει την αντιθρομβωτική θεραπεία, συχνά δεν περιλαμβάνονται κλινικά σχετικές εκβάσεις, όπως τα MACE και ο αιμορραγικός κίνδυνος, ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία.⁸

Τα στοιχεία για την αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από επαναγγείωση των κάτω άκρων για PAD είναι περιορισμένα οδηγώντας σε αδύναμες και αντικρουόμενες κατευθυντήριες οδηγίες και ετερογενή πρακτικά πρότυπα. Αυτή η ποικιλότητα στην αντιθρομβωτική αγωγή εγείρει ζητήματα ποιότητας της περίθαλψης που έχουν υπο-μελετηθεί κατά καιρούς.¹⁴ Κατά συνέπεια, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από επαναγγείωση περιφερικών αγγείων είναι ασυνεπείς και δεν βασίζονται πάντα σε τεκμήρια (evidence-based).⁶ Επιπλέον, η έλλειψη ομοφωνίας αυξάνει την πιθανότητα υποθεραπείας με αντιθρομβωτικούς παράγοντες των ασθενών με PAD, όπως καταδεικνύεται σε αρκετές μελέτες.¹³

Ιστορικά, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία προτιμάται έναντι της αντιπηκτικής μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης, εν μέρει επειδή οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists - VKAs) δεν έχει αποδειχθεί ότι έχουν κάποιο όφελος στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.¹⁴ Η φαρμακολογική διαχείριση μετά από ενδαγγειακή θεραπεία ποικίλλει από μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη έως διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη - DAPT) για 1 έως 6 μήνες, ακολουθούμενη από μακροχρόνια χορήγηση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη - SAPT). Αυτές οι συστάσεις ωστόσο είναι αμφιλεγόμενες.⁷ Παρόλο που η χρήση της DAPT είναι συνηθισμένη μετά την επαναγγείωση στην PAD, τα δεδομένα για την υποστήριξη αυτής της πρακτικής προέρχονται είτε από παρατηρήσεις είτε από τυχαιοποιημένες δοκιμές ασθενών με στεφανιαία νόσο, οι οποίες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την θρόμβωση των στεφανιαίων stent, παρά για τις εκβάσεις από τα

περιφερικά αγγεία. Στην πραγματικότητα ωστόσο, οι κίνδυνοι που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με PAD νωρίς μετά την επαναγγείωση είναι η οξεία ισχαιμία κάτω άκρου και οι μείζονες ακρωτηριασμοί λόγω αγγειακών αιτιών.⁵ Τα ποσοστά επαναστένωσης μετά από ενδαγγειακές τεχνικές στα αγγεία των κάτω άκρων με τη συμβατική θεραπεία με DAPT κυμαίνονται από 17% έως και περισσότερο από 40%, και αυξάνονται όσο μεγαλύτερο είναι το μήκος της βλάβης. Σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, αυτά τα ποσοστά είναι απογοητευτικά υψηλά, επιβλαβή για τους ασθενείς, ενοχλητικά για τους ιατρούς και οικονομικά επιβαρυντικά για την κοινωνία. Η επαναστένωση και η απώλεια βατότητας μετά από ενδαγγειακές παρεμβάσεις είναι σε μεγάλο βαθμό συνέπεια της προκαλούμενης από τον καθετήρα βλάβης του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση τόσο των αιμοπεταλίων όσο και των παραγόντων πήξης.⁷ Το ενδιαφέρον για την αναστολή και των δύο οδών (Dual Pathway Inhibition - DPI) για ασθενείς με PAD έχει αυξηθεί για πολλούς λόγους. Καταρχάς, τα νεότερα αντιπηκτικά (ειδικά οι αναστολείς του παράγοντα Xa) έχουν καλύτερα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από τα VKAs. Η κλοπιδογρέλη από την άλλη πλευρά, η οποία επί του παρόντος προτιμάται στις κατευθυντήριες οδηγίες και στην πράξη παρά τα ελάχιστα υποστηρικτικά στοιχεία από κλινικές δοκιμές, μπορεί να μην είναι το ιδανικό φάρμακο για ασθενείς με PAD, λόγω των υψηλών ποσοστών πολυμορφισμών του κυτοχρώματος P450 2C19 και της υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων παρά την θεραπεία. Επίσης, η αυξανόμενη ένταση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχει επαρκές και σταθερό όφελος ώστε να αντισταθμίσει τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις από την έρευνα για την στεφανιαία νόσο και περιορισμένες από την έρευνα συγκεκριμένα για την PAD, ότι η DPI μειώνει με ασφάλεια τα θρομβωτικά συμβάντα.¹⁴ Η μελέτη COMPASS έδειξε ότι η ριβαροξαμπάνη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη μείωσε τα MACE σε σχέση με την ασπιρίνη μόνη της, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ή σταθερή PAD, όπως μείωσε και τα συμβάντα οξείας ισχαιμίας κάτω άκρων σε ασθενείς με συμπτωματική PAD, αλλά άφησε το ερώτημα της αποτελεσματικότητας της ριβαροξαμπάνης μετά την επαναγγείωση σε ασθενείς με PAD αναπάντητο. Η πρόσφατη ολοκλήρωση της μελέτης VOYAGER PAD παρείχε τα απαραίτητα στοιχεία για την καθοδήγηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από επαναγγείωση.¹⁴ Μαζί αυτές οι δύο μελέτες, δείχνουν την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε δόση 2.5 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με την ασπιρίνη στους ασθενείς με PAD, από την έναρξη

της νόσου, μετά την επέμβαση επαναγγείωσης και συνεχίζοντας για μακροχρόνια πρόληψη.⁵

Περιορισμοί - Limitations

Αυτή η ανασκόπηση επισημαίνει ορισμένους περιορισμούς των δεδομένων των τρεχόντων κλινικών δοκιμών. Πολλές από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν μελέτες παρατήρησης που ενέχουν τον κίνδυνο μεροληψίας επιλογής (selection bias). Επίσης, οι περισσότερες από τις μελέτες ήταν περιορισμένες όσον αφορά το μέγεθος του πληθυσμού και την περίοδο παρατήρησης. Ακόμη, κάποιες από τις μελέτες αναφέρονταν σε πληθυσμούς συγκεκριμένων εθνικοτήτων και δεν θα ήταν σωστή η γενίκευση των αποτελεσμάτων τους για τον παγκόσμιο πληθυσμό, λόγω πιθανών γονιδιακών διαφορών και πολυμορφισμών μεταξύ των φυλών. Τέλος, δεν ανέφεραν όλες οι μελέτες στοιχεία όπως τα MACE, MALE και αιμορραγικά καταληκτικά σημεία, και αυτά τα στοιχεία δεν ήταν πάντοτε προκαθορισμένα. Ως εκ τούτου, απαιτούνται δοκιμές πιο επαρκούς μεγέθους και καλύτερα σχεδιασμένες, για να επιβεβαιωθεί ο βέλτιστος τύπος, δόση και διάρκεια αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από περιφερική επαναγγείωση σε ασθενείς με PAD.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, τα ποσοστά των αγγειοπλαστικών περιφερικών αγγείων έχουν αυξηθεί σημαντικά. Ενώ η αντιθρομβωτική θεραπεία έχει επαρκώς αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις εκβάσεις σε ασθενείς με υποκείμενη PAD, ο ρόλος και η διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από ενδαγγειακές παρεμβάσεις περιφερικών αγγείων για ασθενείς με PAD δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η απόφαση για την έναρξη εντατικοποιημένης αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει μια προσεκτική εξέταση του προφίλ κινδύνου-οφέλους της. Το αποδεδειγμένο όφελος μιας τέτοιας θεραπείας περιορίζεται στην πρόληψη της επαναπόφραξης της αρτηρίας με βλάβη, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα δεδομένα για τα βέλτιστα αντιθρομβωτικά σχήματα λείπουν επί του παρόντος λόγω σημαντικής ετερογένειας στα αντιθρομβωτικά σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες δοκιμές, καθώς και της ελλιπούς αναφοράς των αντιθρομβωτικών σχημάτων κατά την παρακολούθηση σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, τα περισσότερα από τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από επεμβάσεις σε περιφερικά αγγεία προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και ανέκδοτα στοιχεία. Υπάρχουν λίγες μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να εξετάζουν άμεσα τον βέλτιστο ρόλο και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από τέτοιες επεμβάσεις.

Παρόλο που η DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται συχνά, η διάρκεια αυτής της θεραπείας ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, χωρίς ισχυρές συστάσεις στις κατευθυντήριες οδηγίες. Τα πρακτικά μοτίβα για την DAPT επηρεάζονται και προέρχονται κυρίως από διαθέσιμα δεδομένα για τις αγγειοπλαστικές στεφανιαίων αγγείων. Από την άλλη πλευρά, αν και η χαμηλή δόση αντιπηκτικής αγωγής σε συνδυασμό με την ασπιρίνη μπορεί να είναι ευεργετική για ασθενείς με PAD καθόλη τη διάρκεια της νόσου και της θεραπείας της, περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση των οφελών και των κινδύνων μεταξύ του πραγματικού πληθυσμού και για την επιτάχυνση της εφαρμογής αυτής της δυνητικά σωτήριας προόδου, τόσο για τα κάτω άκρα όσο και για την ζωή.

Επί του παρόντος, και με βάση την προσπάθεια που έγινε σε αυτή την ανασκόπηση για συγκέντρωση των διαθέσιμων δεδομένων και κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με PAD έπειτα από ενδαγγειακή αντιμετώπιση, η DAPT φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και

ασφαλής θεραπεία για διάστημα από 1 μήνα και έως και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Η νεότερη και πολλά υποσχόμενη θεραπεία αναστολής και των δύο οδών της πήξης (DPI), με συνδυασμό χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (2.5 mg δύο φορές την ημέρα) και ασπιρίνης, φαίνεται εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής, και μπορεί να αποτελέσει είτε εναλλακτική λύση είτε να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα αρχικό διάστημα DAPT σε αυτούς τους ασθενείς.

Η έλλειψη συναινετικών κατευθυντήριων γραμμών και δεδομένων από κλινικές δοκιμές σχετικά με την επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας, των πιθανών συνδυασμών, της έναρξης και της διάρκειάς της, είναι αντιπροσωπευτικά των εξαιρετικά μεταβλητών υφιστάμενων παραδειγμάτων θεραπείας, καθώς και της ανάγκης για εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, παράγοντες του ασθενούς και γενικούς στόχους φροντίδας. Δεδομένου του μεγάλου φορτίου της νόσου, του υψηλού κινδύνου του πληθυσμού και της τρέχουσας κατάστασης πάνω στην νόσο, υπάρχει τεράστια ευκαιρία για ιατρούς-επιστήμονες να σχεδιάσουν μελέτες υψηλής ποιότητας που θα βοηθήσουν στην καθοδήγηση της θεραπείας και στην βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών με PAD. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες παρατήρησης και μεγάλης κλίμακας πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν τα κλινικά σχετικά συμβάντα, όπως την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, τον αιμορραγικό κίνδυνο, την βελτίωση στην απόσταση βάδισης, όπως και τα ποσοστά επαναστένωσης και επαναπόφραξης, ώστε να αξιολογηθεί ο βέλτιστος ρόλος και διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Αρκετές μελλοντικές δοκιμές αναμένεται να παρέχουν περισσότερα δεδομένα τα επόμενα χρόνια.

Βιβλιογραφία

- [1] **Ipema J, Welling RH, Bakker OJ, Bokkers RP, de Vries J-PP, Ünlü Ç.** “Short-term clinical outcomes of single versus dual antiplatelet therapy after infrainguinal endovascular treatment for peripheral arterial disease”, *Journal of Clinical Medicine*, 2020;9(11):3515, doi:10.3390/jcm9113515
- [2] **Skeik N, Jordano L, Robinson EC, Mirza AK, Manunga J.** “A review of antithrombotic therapies for patients with chronic peripheral arterial disease and after revascularization”, *Angiology*, 2022;73(3):197–206, doi:10.1177/00033197211048596
- [3] **Kronlage M, Wassmann M, Vogel B, Müller O, Blessing E, Katus HA, et al.** “Short vs prolonged dual antiplatelet treatment upon endovascular stenting of peripheral arteries”, *Drug Design, Development and Therapy*, 2017;Volume 11:2937–45, doi:10.2147/dddt.s143226
- [4] **Krantz MJ, Debus SE, Hsia J, Patel MR, Anand SS, Nehler MR, et al.** “Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: Insights from the voyager pad trial”, *European Heart Journal*, 2021;42(39):4040–8, doi:10.1093/eurheartj/ehab408
- [5] **Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al.** “Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization”, *New England Journal of Medicine*, 2020;382(21):1994–2004, doi:10.1056/nejmoa2000052
- [6] **Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FG, et al.** “A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization”, *Circulation*, 2017;135(25):2534–55, doi:10.1161/circulationaha.117.024469
- [7] **Moll F, Baumgartner I, Jaff M, Nwachuku C, Tangelder M, Ansel G, et al.** “Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: Results of the EPAD trial”, *Journal of Endovascular Therapy*, 2018;25(2):158–68, doi:10.1177/1526602818760488
- [8] **Hu P, Jones S.** “Antithrombotic therapy after Peripheral Vascular Intervention”, *Current Cardiology Reports*, 2016;18(3), doi:10.1007/s11886-016-0706-0
- [9] **Singh P, Harper Y, Oliphant CS, Morsy M, Skelton M, Askari R, et al.** “Peripheral interventions and antiplatelet therapy: Role in current practice”, *World Journal of Cardiology*, 2017;9(7):583, doi:10.4330/wjc.v9.i7.583

- [10] **Amer MR, Chaturvedula ST, Joshi S, Ingrassia J.** “Antithrombotic therapy after revascularization in patients with peripheral arterial disease: What is here, what is next”, *Vascular and Endovascular Surgery*, 2019;53(4):325–36, doi:10.1177/1538574419836316
- [11] **Zavgorodnyaya D, Knight TB, Daley MJ, Teixeira PG.** “Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease”, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020;77(4):269–76, doi:10.1093/ajhp/zzz315
- [12] **Hand KR, Hale GM.** “Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Stepping in the right direction”, *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2021;21(5):523–34, doi:10.1007/s40256-021-00465-x
- [13] **Gupta R, Majumdar M, Imran R, Yi J.** “A comprehensive review on antithrombotic therapy for peripheral artery disease”, *Seminars in Vascular Surgery*, 2022;35(2):124–31, doi:10.1053/j.semvascsurg.2022.04.004
- [14] **Weissler EH, Aboyans V, Bauersachs R, Brodmann M, Nikol S, Debus S, et al.** “The role for combined antithrombotic therapy with platelet and coagulation inhibition after lower extremity revascularization”, *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2021;14(7):796–802, doi:10.1016/j.jcin.2021.01.035
- [15] **Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al.** “Antithrombotic therapy in peripheral artery disease”, *Chest*, 2012;141(2), doi:10.1378/chest.11-2307
- [16] **Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al.** “2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines”, *Circulation*, 2017;135(12), doi:10.1161/cir.0000000000000470
- [17] **Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LE, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.** “2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)”, *European Heart Journal*, 2017;39(9):763–816, doi:10.1093/eurheartj/ehx095
- [18] **Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al.** “Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia”, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2019;58(1), doi:10.1016/j.ejvs.2019.05.006
- [19] **Matsagkas M, Kouvelos G, Spanos K, Nana P, Ntaios G, Lazaris A, et al.** “Guidelines on Antithrombotic Treatment of PAD”, *Institute for Study and Education*

in *Thrombosis and Antithrombotic Therapy (IMETHA)*, 2021, Available at:

<https://www.imetha.gr/> (Accessed: 01 May 2023)

- [20] **Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS, Albalawi Z, Coutinho T, de Mestral C, et al.** “Canadian Cardiovascular Society 2022 guidelines for peripheral arterial disease”, *Canadian Journal of Cardiology*, 2022;38(5):560–87, doi:10.1016/j.cjca.2022.02.029
- [21] **Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmunt-Montoya S, et al.** “Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases”, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2023;65(5):627–89, doi:10.1016/j.ejvs.2023.03.042
- [22] **Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al.** “Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy - the Mirror Study: A randomised and double-blinded clinical trial”, *European Radiology*, 2012;22(9):1998–2006, doi:10.1007/s00330-012-2441-2
- [23] **Soden PA, Zettervall SL, Ultee KHJ, Landon BE, O’Malley AJ, Goodney PP, et al.** “Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization”, *Journal of Vascular Surgery*, 2016;64(6), doi:10.1016/j.jvs.2016.05.098
- [24] **Ramanan B, Jeon-Slaughter H, Chen X, Kashyap VS, Kirkwood ML, Timaran CH, et al.** “Impact of dual antiplatelet therapy after lower extremity revascularization for chronic limb-threatening ischemia”, *Journal of Vascular Surgery*, 2021;74(4):1327–34, doi:10.1016/j.jvs.2021.04.067
- [25] **Khan SZ, O’Brien-Irr MS, Fakhoury E, Montross B, Rivero M, Dosluoglu HH, et al.** “P2Y12 inhibitor monotherapy is associated with superior outcomes as compared with aspirin monotherapy in chronic limb-threatening ischemia”, *Journal of Vascular Surgery*, 2022;76(4):1053–9, doi:10.1016/j.jvs.2022.04.047
- [26] **Chinai N, Ambler GK, Wardle BG, Locker D, Bosanquet D, Goyal N, et al.** “Single versus dual antiplatelet therapy following peripheral arterial endovascular intervention for chronic limb threatening ischaemia: Retrospective cohort study”, *PLOS ONE*, 2020;15(6), doi:10.1371/journal.pone.0234271
- [27] **Thott O, Granath F, Malmstedt J, Wahlgren C-M.** “Editor’s choice - dual antiplatelet therapy improves outcome in diabetic patients undergoing endovascular

- femoropopliteal stenting for critical limb ischaemia”, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2017;53(3):403–10, doi:10.1016/j.ejvs.2016.12.014
- [28] **Cho S, Lee Y-J, Ko Y-G, Kang TS, Lim S-H, Hong S-J, et al.** “Optimal strategy for antiplatelet therapy after endovascular revascularization for lower extremity peripheral artery disease”, *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2019;12(23):2359–70, doi:10.1016/j.jcin.2019.08.006
- [29] **Rogers RK, Hiatt WR, Patel MR, Shishehbor MH, White R, Khan ND, et al.** “Ticagrelor in peripheral artery disease endovascular revascularization (TI-pad): Challenges in clinical trial execution”, *Vascular Medicine*, 2018;23(6):513–22, doi:10.1177/1358863x18760996
- [30] **Benjo AM, Garcia DC, Jenkins JS, Cardoso RM, Molina TP, El-Hayek GE, et al.** “Cilostazol increases patency and reduces adverse outcomes in percutaneous femoropopliteal revascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials”, *Open Heart*, 2014;1(1), doi:10.1136/openhrt-2014-000154
- [31] **Neel JD, Kruse RL, Dombrovskiy VY, Vogel TR.** “Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization”, *Journal of Vascular Surgery*, 2015;61(4):960–4, doi:10.1016/j.jvs.2014.11.067
- [32] **Megaly M, Abraham B, Saad M, Mekaiel A, Soukas P, Banerjee S, et al.** “Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease”, *Vascular Medicine*, 2019;24(4):313–23, doi:10.1177/1358863x19838327
- [33] **Han A, Lee T, Lee J, Song S-W, Lee S-S, Jung IM, et al.** “A multicenter, randomized, open-labelled, non-inferiority trial of sustained-release sarogrelate versus clopidogrel after femoropopliteal artery intervention”, *Scientific Reports*, 2023;13(1), doi:10.1038/s41598-023-29006-z
- [34] **Pelicon K, Petek K, Boc A, Boc V, Kejžar N, Vižintin Cuderman T, et al.** “Clinical outcomes after endovascular revascularisation of the FEMOROPOPLITEAL arterial segment in patients with anticoagulant versus antiplatelet therapy: A single-centre retrospective cohort study”, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2022;9(7):207, doi:10.3390/jcdd9070207
- [35] **Ramkumar N, Goodney PP, Creager MA, Henkin S.** “Association of anticoagulation and major adverse limb events after index peripheral endovascular intervention”, *The American Journal of Cardiology*, 2023;192:124–31, doi:10.1016/j.amjcard.2023.01.030
- [36] **Yu Q, Chen C, Xu J, Xiao Y, Bao J, Yuan L.** “Efficacy and safety evaluation of rivaroxaban vs. warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients undergoing

lower extremity revascularization”, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022;9, doi:10.3389/fcvm.2022.978639

[37] **Yuan L, Chen C, Li Z, Zhu G, Bao J, Zhao Z, et al.** “Antiplatelet and anticoagulant for prevention of reocclusion in patients with atrial fibrillation undergoing endovascular treatment for low extremity ischemia”, *Journal of Thoracic Disease*, 2018;10(3):1857–63, doi:10.21037/jtd.2018.02.63

[38] **Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, Brodmann M, Palomares JF, Debus S, et al.** “Antithrombotic therapies in aortic and Peripheral Arterial Diseases in 2021: A consensus document from the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC Working Group on thrombosis, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy”, *European Heart Journal*, 2021;42(39):4013–24, doi:10.1093/eurheartj/ehab390

[39] **Li H, Zhang F, Liang G, Luo X, Zhang C, Feng Y, et al.** “A prospective randomized controlled clinical trial on clopidogrel combined with warfarin versus clopidogrel alone in the prevention of restenosis after endovascular treatment of the femoropopliteal artery”, *Annals of Vascular Surgery*, 2013;27(5):627–33, doi:10.1016/j.avsg.2012.07.011

[40] **Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al.** “Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization”, *Circulation*, 2020;142(23):2219–30, doi:10.1161/circulationaha.120.050465

[41] **Hess CN, Debus ES, Nehler MR, Anand SS, Patel MR, Szarek M, et al.** “Reduction in acute limb ischemia with rivaroxaban versus placebo in peripheral artery disease after lower extremity revascularization: Insights from Voyager Pad”, *Circulation*, 2021;144(23):1831–41, doi:10.1161/circulationaha.121.055146

[42] **Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, Gudzi I, Debus ES, Nehler MR, et al.** “Total ischemic event reduction with rivaroxaban after peripheral arterial revascularization in the voyager pad trial”, *Journal of the American College of Cardiology*, 2021;78(4):317–26, doi:10.1016/j.jacc.2021.05.003

[43] **Berkowitz SD, Bauersachs RM, Szarek M, Nehler MR, Debus ES, Patel MR, et al.** “Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the Voyager Pad Trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022;20(5):1193–205, doi:10.1111/jth.15673

[44] **Hess CN, Szarek M, Anand SS, Bauersachs RM, Patel MR, Debus ES, et al.** “Rivaroxaban and risk of venous thromboembolism in patients with symptomatic peripheral artery disease after lower extremity revascularization”, *JAMA Network Open*, 2022;5(6), doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15580