



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ."

ΥΠΟ

ΑΦΡΟΔΙΤΗΣ ΚΟΛΟΒΟΥ

Νοσηλεύτριας

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

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

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. Κωνσταντίνος Σπανός, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική,
ΠΓΝ Λάρισας
3. Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου Σύρου
«Βαρδάκειο κ Πρώιο» Γενικού Νοσοκομείου - Κ.Υ. Νάξου

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: "ANTITHROMBOTIC THERAPY IN
PERIPHERAL ARTERY DISEASE. LATEST DATA."**

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	4
Κατάλογος Πινάκων	5
Συντομογραφίες	6
Περίληψη	8
Abstract.....	10
1. Εισαγωγή	12
1.1 Αιτιολογία	12
1.2 Επιδημιολογία	13
1.3 Παθοφυσιολογία	13
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.5 Διάγνωση.....	15
1.6 PAD στους ηλικιωμένους.....	18
1.7 Θεραπεία και διαχείριση	19
2. Κυρίως Μέρος.....	23
2.1 Σκοπός.....	23
2.2 Μεθοδολογία.....	23
2.3 Αποτελέσματα.....	26
3. Συζήτηση.....	38
3.1 Σταθερή συμπτωματική PAD.....	39
3.2 Ασυμπτωματική PAD.....	43
3.3 Μετά από περιφερική επαναγγείωση	44
3.4 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου	50
4. Συμπεράσματα	51
4.1 Κατευθυντήριες οδηγίες.....	53
Βιβλιογραφία	58

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Διάγραμμα PRISMA.....	25
--	----

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Πρότυπα ABPI. Πηγή: Santoro et al., 2018	17
Πίνακας 2: PICO ερευνητικό ερώτημα.....	24
Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση	31

Συντομογραφίες

AAA	Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis
ABI	Ankle – Brachial Index
ABPI	Ankle – Brachial Pressure Index
ASA	Acetyl Salicylic Acid
ATLAS – ACS	Anti – Xa Therapy to Lower CardioVascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome
BMI	Body Mass Index
BOA	Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin
CAD	Coronary Artery Disease
CAPRIE	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients in Risk of Ischemic Events
CAS	Carotid Artery Stenosis
CASPAR	Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Stabilization, Ischemic Risk Management and Avoidance
CI	Confidence Interval
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CRP	C – Reactive Protein
ePAD	Edoxaban in Peripheral Arterial Disease
EUCLID	Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease
HR	Hazard Ratio
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MALE	Major Adverse Limb Events
MIRROR	Management of Peripheral Arterial Interventions with Mono or Dual Antiplatelet Therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PAD	Peripheral Artery Disease
PAR – 1	Protease – Activated Receptor 1
POPADAD	Prevention of Progression of Arterial Disease And Diabetes

RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
STOP – IC	The Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol
TASC	Trans – Atlantic Inter – Society Consensus
TLR	Target Lesion Revascularization
VKA	Vitamin K Antagonists
WAVE	Warfarin – Antiplatelet Vascular Evaluation Trial
β – TG	β – Thromboglobulin

Περίληψη

Εισαγωγή: Η PAD είναι μία από τις κυριότερες αιτίες καρδιαγγειακών νόσων και θνησιμότητας, παγκοσμίως. Η αντιθρομβωτική αγωγή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με PAD.

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως σκοπό να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της αντιθρομβωτικής αγωγής και της κλινική έκβασης ασθενών με PAD, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών θανάτου, καρδιαγγειακών επεισοδίων και ανεπιθύμητων ενεργειών από την αγωγή. Πιο συγκεκριμένα στοχεύει στη συλλογή και ανάλυση των τελευταίων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις νέες εξελίξεις στη χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην PAD.

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed για τις τελευταίες δημοσιεύσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD, με χρονικό περιορισμό από το 2010 έως το 2025. Λέξεις – κλειδιά περιλαμβάνουν: “peripheral artery disease”, “antithrombotic therapy”, “aspirin”, “clopidogrel”, “new antithrombotic agents”, “cardiovascular events”, “thrombosis”, “clinical outcomes”. Η διαδικασία επιλογής των μελετών πραγματοποιήθηκε σε τρία στάδια που περιλαμβάνουν την αφαίρεση διπλότυπων άρθρων, την αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων βάσει των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού και ανάγνωση πλήρους κείμενου για την τελική επιλογή. Η επιλογή καταγράφηκε σε διάγραμμα ροής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA.

Αποτελέσματα: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλάμβανε συνολικά δέκα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 37.533 ασθενείς με PAD. Οι κυριότερες παρεμβάσεις περιλάμβαναν τη χορήγηση vorapaxar, ριβαροξαμπάνης, ασπιρίνης, τικαγρελόρης, κλοπιδογρέλης, σιλοσταζόλης και εδοξαμπάνης. Η συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε σημαντικά ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντιθρομβωτικών θεραπειών σε ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική PAD. Η τικαγρελόρη, το vorapaxar και η rinavoxaban δεν προσέφεραν ανώτερο όφελος στην πρόληψη των MACEs σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, το εικονικό φάρμακο και την ασπιρίνη, αντίστοιχα. Ωστόσο, η τικαγρελόρη μείωσε σημαντικά τα MACEs σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με συμπτωματική PAD. Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης αποδείχθηκε πιο

αποτελεσματικός στην πρόληψη των MACEs σε σχέση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, ενώ η τικαγρελόρη και το vorapaxar μείωσαν σημαντικά των κίνδυνο εμφάνισης MACEs. Στους ασθενείς με ασυμπτωματική PAD, η ασπιρίνη δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ή θνησιμότητας. Σχετικά με τις επεμβατικές θεραπείες, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη βελτίωσε τη λειτουργική έκβαση σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή επαναγγείωση, ενώ ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης μείωσε τον κίνδυνο επαναγγειώσεων λόγω σοβαρής ισχαιμίας. Η ανασκόπηση επεσήμανε επίσης ότι η χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, με την τικαγρελόρη και το vorapaxar να αυξάνουν τη συχνότητα αιμορραγιών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ειδικότερα, ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης, καθώς και η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη, σχετίστηκαν με την αύξηση των περιστατικών μείζονας αιμορραγίας, κυρίως γαστρεντερικής προέλευσης. Αντίθετα, οι διπλές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες με κλοπιδογρέλη και σιλοσταζόλη δεν φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη.

Συμπεράσματα: Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε όλους τους ασθενείς με συμπτωματική PAD πριν από την επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να συνιστάται ως θεραπεία πρώτης – γραμμής για τους περισσότερους ασθενείς με συμπτωματική PAD. Ωστόσο, σε ασθενείς με PAD που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας και υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη μπορεί να αποτελεί κατάλληλη επιλογή. Αυτές οι συστάσεις πρέπει να εφαρμόζονται με προσοχή και εξατομίκευση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τέλος, πολλοί ασθενείς με συμπτωματική PAD έχουν επιπλέον ενδείξεις για μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία, όπως ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Σε αυτούς, το πρόσθετο όφελος της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας παραμένει ασαφές, ενώ ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Λέξεις – κλειδιά: περιφερική αρτηριακή νόσος, αντιθρομβωτική θεραπεία, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, νέοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, καρδιαγγειακά επεισόδια, θρόμβωση, κλινικά αποτελέσματα.

Abstract

Introduction: PAD is one of the leading causes of cardiovascular disease and mortality worldwide. Antithrombotic therapy plays an important role in reducing cardiovascular events and improving the quality of life of patients with PAD.

Aim: This systematic review aims to examine the relationship between antithrombotic therapy and clinical outcomes in patients with PAD, including rates of death, cardiovascular events, and adverse effects of treatment. More specifically, it aims to collect and analyze the latest data on the efficacy, safety, and new developments in the use of antithrombotic drugs in PAD.

Methodology: The literature search was performed in the PubMed database for the latest publications on antithrombotic therapy in PAD, with a time limit from 2010 to 2025. Keywords included: “peripheral artery disease”, “antithrombotic therapy”, “aspirin”, “clopidogrel”, “new antithrombotic agents”, “cardiovascular events”, “thrombosis”, “clinical outcomes”. The study selection process was performed in three stages including removal of duplicate articles, evaluation of titles and abstracts based on inclusion and exclusion criteria and reading of full text for final selection. The selection was recorded in a flow chart according to the PRISMA guidelines.

Results: This systematic review included a total of ten randomized controlled trials, involving 37,533 patients with PAD. The main interventions included vorapaxar, rivaroxaban, aspirin, ticagrelor, clopidogrel, cilostazol, and edoxaban. The systematic review revealed important findings regarding the efficacy of antithrombotic therapies in patients with symptomatic and asymptomatic PAD. Ticagrelor, vorapaxar, and rivaroxaban did not provide superior benefit in preventing MACEs compared with clopidogrel, placebo, and aspirin, respectively. However, ticagrelor significantly reduced MACEs compared with placebo in patients with symptomatic PAD. The combination of rivaroxaban and aspirin was more effective in preventing MACEs than aspirin alone, while ticagrelor and vorapaxar significantly reduced the risk of MACEs. In patients with asymptomatic PAD, aspirin did not reduce the risk of cardiovascular events or mortality. Regarding interventional therapies, dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin improved functional outcomes in patients with PAD who underwent endovascular revascularization, while the combination of rivaroxaban and aspirin reduced the risk of revascularization due to severe ischemia. The

review also noted that the use of antithrombotic agents may be associated with an increased risk of bleeding events, with ticagrelor and vorapaxar increasing the incidence of bleeding compared with placebo. In particular, the combination of rivaroxaban and aspirin, as well as rivaroxaban monotherapy, were associated with an increase in major bleeding, mainly of gastrointestinal origin. In contrast, dual antiplatelet therapies with clopidogrel and cilostazol did not appear to increase the risk of bleeding complications compared with aspirin monotherapy.

Conclusions: Recent European guidelines recommend assessing the risk of bleeding in all patients with symptomatic PAD before choosing antithrombotic therapy. Clopidogrel is still recommended as first-line therapy for most patients with symptomatic PAD. However, in patients with PAD who have a low risk of bleeding and a high risk of ischemic events, low-dose rivaroxaban in combination with aspirin may be an appropriate option. These recommendations should be applied with caution and on an individual basis, especially in elderly patients. Finally, many patients with symptomatic PAD have additional indications for long-term anticoagulant therapy, such as patients with atrial fibrillation. In these patients, the added benefit of antiplatelet therapy remains unclear, and it may significantly increase the risk of bleeding.

Keywords: peripheral arterial disease, antithrombotic therapy, aspirin, clopidogrel, new antithrombotic agents, cardiovascular events, thrombosis, clinical outcomes.

1. Εισαγωγή

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Artery Disease, PAD) αποτελεί εκδήλωση της συστηματικής αθηροσκληρωτικής νόσου στις αρτηρίες που αιματώνουν τα κάτω άκρα (Nordanstig et al., 2023). Παρόμοια με άλλες καρδιαγγειακές νόσους, η PAD είναι μια νόσος που σχετίζεται με την ηλικία, με τον επιπολασμό της να υπερβαίνει το 10% μεταξύ των ατόμων ηλικίας ≥ 65 ετών που ζουν σε χώρες με υψηλό εισόδημα (Song et al., 2019). Ενώ η πλειοψηφία των ατόμων με PAD είναι ασυμπτωματική, η εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας (πόνος στα άκρα κατά το περπάτημα) και τελικά σε πόνο κατά την ηρεμία, έλκη και γάγγραινα. Η PAD αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας στους ηλικιωμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απώλεια άκρων και θάνατο. Τα τελευταία χρόνια, μία σειρά από ιατρικές και χειρουργικές καινοτομίες έχουν αλλάξει τους αλγόριθμους θεραπείας της PAD. Επιπλέον, νέα επιστημονικά δεδομένα και επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν τροποποιήσει ριζικά τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, με την εισαγωγή ταχείας πρόσβασης σε κλινικές διάσωσης άκρων, με στόχο την επιτάχυνση της επαναγγείωσης για άτομα με πόνο ηρεμίας ή / και απώλεια ιστού (Boyle et al., 2022).

1.1 Αιτιολογία

Η PAD προκαλείται κυρίως από αθηροσκλήρωση, μία διαδικασία κατά την οποία οι αρτηρίες στενεύουν λόγω συσσώρευσης πλάκας (λίπη, χοληστερόλη και άλλες ουσίες) στα τοιχώματά τους. Αυτό περιορίζει τη ροή του αίματος, οδηγώντας σε ισχαιμία των άκρων. Άλλες πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, τραυματισμό που επηρεάζει τις αρτηρίες ή έκθεση σε ακτινοβολία (Simon et al., 2018). Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται όταν υπάρχουν οι εξής παράγοντες κινδύνου: σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος άνω του 30), υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή χοληστερόλη, αυξημένη ηλικία (άνω των 50 ετών), οικογενειακό ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, καρδιακής νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου και υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, ένα συστατικό πρωτεΐνης που βοηθά στην οικοδόμηση και διατήρηση των ιστών. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη της PAD (Zemaitis et al., 2023).

1.2 Επιδημιολογία

Η PAD επηρεάζει πάνω από 200 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως, με τη συχνότητα της να αυξάνεται έως και 20% σε άτομα άνω των 70 ετών. Αν και παραδοσιακά η PAD θεωρούνταν ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τους άνδρες, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο επιπολασμός της είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες. Η υποδιάγνωση της PAD αποτελεί σημαντικό ζήτημα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, καθώς πολλοί ασθενείς δεν εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα χωλότητας που περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης PAD κατά 4 φορές και έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στη σοβαρότητα της νόσου. Οι καπνιστές με PAD έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής και είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν κρίσιμη ισχαιμία άκρων και ακρωτηριασμό. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για PAD περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, τη φυλή και την εθνικότητα (Jelani et al., 2018).

1.3 Παθοφυσιολογία

Η PAD συνδέεται συνήθως με αθηροσκληρωτική νόσο στις κύριες αρτηρίες των κάτω άκρων, όπως η κοιλιακή αορτή, οι λαγόνιες και οι μηριαίες αρτηρίες. Η παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της χοληστερόλης και των αγγειακών κυττάρων, κάτι που οδηγεί στη συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στα τοιχώματα των αρτηριών. Καθώς η πλάκα συσσωρεύεται, περιορίζει τον αυλό των αγγείων, προκαλώντας στένωση και μείωση της ροής του αίματος. Στα πρώιμα στάδια της PAD, οι αρτηρίες προσπαθούν να αντισταθμίσουν τη στένωση διαστελλόμενες, προκειμένου να διατηρήσουν τη ροή του αίματος. Ωστόσο, καθώς η αθηρωματική πλάκα συσσωρεύεται περαιτέρω, οι αρτηρίες δεν μπορούν πλέον να διασταλούν και η ροή του αίματος περιορίζεται, προκαλώντας ισχαιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ισχαιμία μπορεί να προκληθεί από εμβολές που προέρχονται είτε από την καρδιά είτε από την αθηροσκληρωτική νόσο της αορτής. Οι εμβολές συνήθως εμφανίζονται σε περιοχές αρτηριακών διακλαδώσεων ή εκεί όπου οι κλάδοι των αγγείων έχουν απότομη στροφή. Η μηριαία αρτηρία είναι η πιο κοινή θέση εμφάνισης εμβολών, ακολουθούμενη από τις λαγόνιες αρτηρίες, την αορτή και τις ιγνυακές αρτηρίες (Zemaitis et al., 2023).

Η σοβαρότητα των αιμοδυναμικών συνεπειών της αθηροσκλήρωσης εξαρτάται από το βαθμό της στένωσης του αγγείου. Μια στένωση 50% της διαμέτρου ενός αγγείου αντιστοιχεί σε 75% μείωση της επιφάνειας διατομής, γεγονός που θεωρείται περιοριστικό για τη ροή του αίματος. Καθώς η στένωση εξελίσσεται ή αποφράσσει εντελώς την αρτηρία, η ροή του αίματος επανακατευθύνεται σε μικρότερες παράπλευρες αρτηρίες που προσπαθούν να αντικαταστήσουν τη μειωμένη ροή του κύριου αγγείου. Παρόλο που η παράπλευρη κυκλοφορία μπορεί να διατηρήσει την βασική αιμάτωση, δεν μπορεί να παρέχει επαρκή ροή για να καλύψει τις ανάγκες των μυών των κάτω άκρων. Αυτός ο περιορισμός της ροής του αίματος αντιπροσωπεύει το χαρακτηριστικό της PAD και τα τυπικά συμπτώματά της. Η περιορισμένη ροή του αίματος κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που αυξάνουν τις ενεργειακές ανάγκες, όπως το περπάτημα, οδηγεί στην αδυναμία κάλυψης των αυξημένων απαιτήσεων από τους μύες των κάτω άκρων. Η αναντιστοιχία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης προκαλεί προσωρινή ισχαιμία στους μύες, με αποτέλεσμα πόνο, κράμπες ή κόπωση. Οι ασθενείς με PAD φτάνουν σε ένα σημείο κατά τη διάρκεια της βάδισης όπου η παράπλευρη ροή αίματος φτάνει στο όριο της και δεν μπορεί να καλύψει τις απαιτήσεις των μυών, με συνέπεια την επιβράδυνση ή τη διακοπή του περπατήματος (Zemaitis et al., 2023).

Σε προχωρημένα στάδια, η PAD μπορεί να εξελιχθεί και να επηρεάσει τη ροή αίματος σε κατάσταση ηρεμίας. Η αδυναμία παροχής αίματος στα κάτω άκρα προκαλεί ισχαιμικό πόνο, συχνά έντονο και καυστικό, κυρίως στα πέλματα των ποδιών. Η κακή αιμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε πληγές που δεν επουλώνονται και ισχαιμικά έλκη, καθώς και σε απώλεια ιστού λόγω έλλειψης επαρκούς κυκλοφορίας. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί γάγγραινα, όπου τα δάχτυλα ή ακόμα και ολόκληρο το μπροστινό μέρος του ποδιού μαυρίζουν και μумιοποιούνται λόγω της έλλειψης αίματος (Kim & Kim, 2018).

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Η PAD είναι εκδήλωση συστηματικής αθηροσκληρωτικής δυσλειτουργίας και μοιράζεται πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου με τις καρδιαγγειακές νόσους (Nordanstig et al., 2023). Πάνω από το 60% των ατόμων με PAD έχουν επίσης στεφανιαία αρτηριακή ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, ενώ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακού θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου (Criqui & Aboyans, 2015). Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη PAD είναι η ηλικία. Σε όλους τους πληθυσμούς, ο επιπολασμός της PAD αυξάνεται με την ηλικία. Επιπλέον, το κάπνισμα, ο

σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για PAD. Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, τόσο η διάρκεια της νόσου όσο και ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης PAD. Σύμφωνα με τις τρέχουσες εκτιμήσεις, περισσότερα από 235 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως ζουν με PAD. Ο επιπολασμός αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία και στα δύο φύλα, με παγκόσμια επικράτηση της PAD 9% σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, ενώ φτάνει το 25% σε άτομα ηλικίας ≥ 90 ετών (Song et al., 2019). Αν και η PAD είναι συχνότερη σε χώρες υψηλού εισοδήματος, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και των υψηλών ποσοστών καπνίσματος και σακχαρώδη διαβήτη, ο επιπολασμός της PAD στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά (Saeedi et al., 2019).

1.5 Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της PAD βασίζεται σε μία ολοκληρωμένη εκτίμηση που περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς (για παράδειγμα, διαλείπουσα χωλότητα) και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης (για παράδειγμα, απουσία σφυγμών στις ραχιαίες αρτηρίες του κάτω άκρου). Επιπλέον, απαιτούνται αιμοδυναμικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (Nordanstig et al., 2023). Η βασική αιμοδυναμική εξέταση είναι ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle – Brachial Pressure Index, ABPI), ο οποίος αποτελεί το λόγο της συστολικής αρτηριακής πίεσης στον αστράγαλο προς εκείνη στον άνω βραχίονα. Τιμή ABPI $< 0,90$ θεωρείται διαγνωστικό όριο για την PAD (Aboyans et al., 2012). Εκτός από τη διάγνωση της νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς, το ABPI μπορεί επίσης να ανιχνεύσει ασυμπτωματική PAD (Lindholt & Sogaard, 2017). Ωστόσο, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο, οι πιέσεις στον αστράγαλο μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες ή μη – συμπίεσιμες λόγω ασβεστοποίησης των εν τω βάθει αρτηριών των χιαστών (Aboyans et al., 2012). Σε αυτούς τους ασθενείς, προτιμάται η μέτρηση της απόλυτης πίεσης στα δάχτυλα των ποδιών (Conte et al., 2019). Στην κλινική πράξη, η αρτηριακή απεικόνιση (για παράδειγμα, duplex υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία) χρησιμοποιείται κυρίως για ασθενείς στους οποίους εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναγγείωσης (Houghton et al., 2024).

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της PAD είναι η χωλότητα, η οποία εκδηλώνεται ως πόνος στους μύες των κάτω άκρων κατά το περπάτημα και ανακουφίζεται με την ανάπαυση. Παρά τη συνηθισμένη περιγραφή της χωλότητας ως κράμπες, κάποιοι ασθενείς αναφέρουν άλλα συμπτώματα όπως κόπωση, αδυναμία, πίεση ή απλό πόνο. Τα συμπτώματα εμφανίζονται στους μύες που βρίσκονται ένα επίπεδο πιο μακριά από την αρτηρία που έχει επηρεαστεί από την PAD. Οι ασθενείς με αποφρακτική νόσο της αορτολαγόνιας αρτηρίας θα εμφανίσουν συμπτώματα στους μύες του μηρού και των γλουτών, ενώ οι ασθενείς PAD της μηροϊγνυακής αρτηρίας θα νιώσουν πόνο κυρίως στους μύες της γάμπας. Η απόσταση βάρδισης στην οποία εμφανίζονται τα συμπτώματα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η σοβαρότητα της νόσου, ο ρυθμός βάρδισης, ο τύπος και η κλίση του εδάφους (Zemaitis et al., 2023).

Αν και η χωλότητα είναι το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα της PAD, αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν εμφανή συμπτώματα. Η απουσία συμπτωμάτων οφείλεται σε δύο κυριότερες καταστάσεις: (1) Σωματική αδράνεια, με τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια PAD να μην αυξάνουν τη ζήτηση ροής αίματος στους μύες των κάτω άκρων λόγω περιορισμένης δραστηριότητας. Επομένως, αποφεύγουν τη δημιουργία αναντιστοιχίας προσφοράς – ζήτησης αίματος που προκαλεί τη χωλότητα. (2) Απόδοση των συμπτωμάτων στη γήρανση, με τους ασθενείς με PAD να αισθάνονται πόνο ή μυϊκή ενόχληση κατά το περπάτημα, αλλά να αποδίδουν τα συμπτώματα στις φυσικές συνέπειες της γήρανσης, χωρίς να αναφέρουν την πραγματική αιτία (Zemaitis et al., 2023).

Σε προχωρημένα στάδια PAD, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ισχαιμικό πόνο ηρεμίας. Αυτοί οι ασθενείς δεν περπατούν αρκετά για να εμφανίσουν χωλότητα λόγω της σοβαρότητας της νόσου, αλλά παραπονιούνται για έντονο, καυστικό πόνο στα πέλματα των ποδιών, ο οποίος επιδεινώνεται τη νύχτα. Για να ανακουφίσουν τον πόνο, συχνά κρεμούν το κάτω άκρο τους από το κρεβάτι, καθώς η ελαφρά αύξηση της ροής αίματος λόγω της βαρύτητας μειώνει προσωρινά την ταλαιπωρία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το οίδημα που προκαλείται από αυτή τη θέση μπορεί λανθασμένα να ερμηνευθεί ως φλεβική θρόμβωση. Άλλα συμπτώματα χαρακτηριστικά της PAD περιλαμβάνουν τη στυτική δυσλειτουργία, η οποία είναι συχνά ένας πρώιμος δείκτης της νόσου (Zemaitis et al., 2023).

Κατά την κλινική εξέταση, μπορεί να ανιχνευθούν τα εξής χαρακτηριστικά σημεία της PAD (Zemaitis et al., 2023):

- Απώλεια σφυγμών, κυρίως στις αρτηρίες του κάτω άκρου
- Πόνος κατά την ψηλάφηση, σε περιοχές που μπορεί να υπάρχει ισχαιμία ή φλεγμονή
- Χλωμάδα, μείωση της ροής του αίματος που προκαλεί χλωμό δέρμα
- Μυϊκή ατροφία και απώλεια τριχών, λόγω ανεπαρκούς αιμάτων των ιστών
- Δροσερή και κυανωτική επιδερμίδα, ενδείξεις μειωμένης κυκλοφορία του αίματος και ισχαιμίας
- Παρουσία ξηρού δέρματος και πληγών, ενδεχόμενα ισχαιμικά έλκη λόγω κακής αιμάτωσης και οξέων διαταραχών της κυκλοφορίας του αίματος

Η απώλεια σφυγμών μπορεί να επιβεβαιωθεί με τον ABPI, ο οποίος συγκρίνει τη συστολική αρτηριακή πίεση στον αστράγαλο με τη συστολική πίεση στο χέρι. Η διαδικασία μέτρησης του ABPI περιλαμβάνει την σύγκριση συστολικών πιέσεων με τη βοήθεια ενός φορητού καθετήρα Doppler. Το ABPI υπολογίζεται με τη μέτρηση της υψηλότερης συστολικής πίεσης στο κάθε αστράγαλο, που διαιρείται με την υψηλότερη συστολική πίεση στον βραχίονα (από οποιοδήποτε χέρι). Τα πρότυπα ABPI παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (Santoro et al., 2018).

Πίνακας 1: Πρότυπα ABPI. Πηγή: Santoro et al., 2018

Φυσιολογική τιμή	ABPI 0,9 – 1,3
PAD	ABPI μικρότερος από 0,9
Σοβαρή PAD	ABPI μικρότερος από 0,5, συχνά συνοδευόμενος από ισχαιμικό πόνο ηρεμίας ή απώλεια ιστού
Σκλήρυνση αρτηριακού τοιχώματος	ABPI μεγαλύτερος από 1,3, συνήθως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια
Μη συμπίεσιμο ABPI	Όταν η περιχειρίδα δεν εξαλείφει το σήμα Doppler παρόλο που η πίεση περιχειρίδας είναι 250 mmHg

Ασθενείς με ψευδώς αυξημένα (πάνω από 1,3) ή μη συμπίεσιμα ABPI απαιτούν εναλλακτικές απεικονιστικές ή φυσιολογικές μελέτες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της PAD (Santoro et al., 2018).

Αναλυτικές εξετάσεις

Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να αποκαλύψουν μειωμένη νεφρική λειτουργία ή μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών. Η αύξηση της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP), του D – διμερούς και της ιντερλευκίνης – 6 συνδέονται με μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Επιπλέον, οι μελέτες Doppler χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό της ακριβούς θέσης απόφραξης της ροής του αίματος και την αξιολόγηση των ταχυτήτων ροής του αίματος. Η αζονική αγγειογραφία και η μαγνητική τομογραφία μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην εκτίμηση της θέσης απόφραξης και να καθορίσουν εάν ο ασθενής είναι υποψήφιος για αγγειοπλαστική ή χειρουργική επέμβαση παράκαμψης. Σε ασθενείς με έλκη, η διαδερμική οξυμετρία είναι εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδο για την αξιολόγηση της αιμάτωσης. Τέλος, το ηλεκτροκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αρρυθμιών που μπορεί να προκαλούν εμβολικά επεισόδια (Zemaitis et al., 2023).

1.6 PAD στους ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι με PAD εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό γηριατρικών συνδρόμων, όπως ευπάθεια, γνωστική έκπτωση, πολυνοσηρότητα και πολυφαρμακία (Houghton et al., 2021). Στους αγγειοχειρουργικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με PAD, η ευπάθεια σχετίζεται με το γυναικείο φύλο, τον χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και τον αυξημένο αριθμό συνοδών νοσημάτων (Houghton et al., 2020). Τόσο η διάγνωση της PAD όσο και οι χαμηλότερες τιμές του ABPI συνδέονται με αυξημένο επιπολασμό και συχνότητα εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης (Rafnsson et al., 2009). Περίπου το 50% των αγγειοχειρουργικών ασθενών εμφανίζουν γνωστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων αυτών που πάσχουν από PAD (Houghton et al., 2021). Οι ασθενείς με PAD συχνά εμφανίζουν δυσλειτουργία των κάτω άκρων, οδηγώντας σε μείωση της κινητικής ικανότητας (Houghton, 2022). Σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από την ισχαιμία του άκρου, την απώλεια ιστού και τις χρόνιες λοιμώξεις, είναι αναμενόμενο ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ευπάθειας (Houghton et al., 2021). Υπάρχουν ενδείξεις ότι, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, η εξέλιξη της ευπάθειας μπορεί να επιβραδυνθεί ή ακόμα και να αντιστραφεί μετά από επιτυχή επαναγγείωση

(Banning et al., 2020). Η PAD συμβάλλει έως και στο 20% όλων των ελκών στα κάτω άκρα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Επιπλέον, σε άτομα που είναι κλινήρη ή με μειωμένη κινητικότητα, η PAD αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών από πίεση, ιδιαίτερα στις φτέρνες (Tisserand et al., 2017).

1.7 Θεραπεία και διαχείριση

Η διαχείριση της PAD εστιάζει σε δύο βασικούς στόχους: τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βελτίωση της ικανότητας βάδισης του ασθενούς. Ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, όλοι οι ασθενείς με PAD αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρόμβο. Αυτά τα καρδιαγγειακά επεισόδια συνδέονται με το μειωμένο προσδόκιμο ζωής των ασθενών με PAD (Debus et al., 2018).

Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Όλοι οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με PAD θα πρέπει να υποβληθούν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής τους με στόχο τη μείωση του προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι βασικοί στόχοι για αλλαγές στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν τη διακοπή του καπνίσματος (το κάπνισμα είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της PAD), τη μείωση της χοληστερόλης (με στόχο την πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και την καλύτερη αγγειακή υγεία) και τον έλεγχο της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη (απαραίτητο για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου) (Debus et al., 2018).

Φαρμακολογική διαχείριση

Η βασική αρχή της ιατρικής διαχείρισης της PAD είναι η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής, φαρμακευτικής αγωγής και ελέγχου των συνοδών νοσημάτων. Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη διακοπή του καπνίσματος, η οποία αποτελεί κρίσιμο μέτρο για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, τη δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη με αντιθρομβωτική θεραπεία και στατίνες για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε υπέρτασικά άτομα με στόχο τη μείωση των επιπλοκών και τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με σακχαρώδη

διαβήτη, καθώς ο ανεπαρκής έλεγχος του σακχάρου αυξάνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της PAD (Nordanstig et al., 2023).

Αντιθρομβωτική αγωγή

Η πήξη του αίματος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η παραγωγή ινώδους διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο (Espinola – Klein, 2022). Φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη δρουν ως αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Παράλληλα, οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (Vitamin K Antagonists, VKA), οι αναστολείς του παράγοντα Χα (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) και το dabigatran παρεμποδίζουν την παραγωγή ινώδους. Συνήθως, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αποτελούν την κύρια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με PAD. Οι βασικές ενδείξεις για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με συμπτωματική PAD περιλαμβάνουν τη σταθερή νόσο, καθώς και την περίοδο μετά από ενδαγγειακή ή χειρουργική επαναγγείωση. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ο συνδυασμός αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μπορεί να είναι ευεργετικός, ενώ σε ορισμένους ασθενείς με PAD απαιτείται πλήρης αντιθρομβωτική αγωγή λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων. Η επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού ή αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς (Espinola – Klein et al., 2022).

Θεραπεία μείωσης των λιπιδίων

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξαν ελάχιστες αλλαγές στις συστάσεις για τη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων σε ασθενείς με PAD. Οι στατίνες συνιστώνται ως δευτερογενής πρόληψη για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε όλους τους ασθενείς με PAD (Nordanstig et al., 2023). Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) του Ηνωμένου Βασιλείου προτείνει τη χορήγηση υψηλής δόσης ατορβαστατίνης (80 mg, μία φορά την ημέρα) σε όλους τους ασθενείς με PAD, βασιζόμενο σε μετά – αναλύσεις δικτύων και σε μελέτες κόστους – αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Σε ορισμένες

περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ατορβαστατίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ή βάσει των προτιμήσεων του ασθενούς (Lu et al., 2016).

Θεραπευτική άσκηση

Εκτός από την τροποποίηση του τρόπου ζωής και τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η άσκηση αποτελεί μία αποτελεσματική προσέγγιση για τη βελτίωση της απόστασης βάδισης και της ποιότητας ζωής σε άτομα με διαλείπουσα χωλότητα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν εποπτευόμενη θεραπευτική άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, με βάση μετά – αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Nordanstig et al., 2023). Ωστόσο, η πρόσβαση σε εποπτευόμενα προγράμματα άσκησης είναι περιορισμένη και δεν είναι διαθέσιμη για πολλούς ασθενείς. Επιπλέον, ακόμα και όταν υπάρχει πρόσβαση, η προσκόλληση των ασθενών παραμένει χαμηλή (Abaraogu et al., 2020). Οι κατευθυντήριες οδηγίες πλέον αναγνωρίζουν ότι εναλλακτικά προγράμματα άσκησης, συμπεριλαμβανομένης της άσκησης στο σπίτι χωρίς επίβλεψη, μπορούν επίσης να προσφέρουν σημαντικά οφέλη (Nordanstig et al., 2023).

Χειρουργική αντιμετώπιση

Σε άτομα με χωλότητα που περιορίζει δραστηριότητες της καθημερινής ζωής που δεν έχουν παρουσιάσει σημαντική βελτίωση παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία και την άσκηση, μπορεί να εξεταστεί η επαναγγείωση (Nordanstig et al., 2023). Οι επιλογές επαναγγείωσης βασίζονται στην ανατομική πολυπλοκότητα της νόσου, προκειμένου να καθοριστεί ποιες διαδικασίες είναι τεχνικά εφικτές (Conte et al., 2019). Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ανατομικό σύστημα ταξινόμησης είναι το Trans – Atlantic Inter – Society Consensus (TASC), το οποίο περιγράφει και ταξινομεί τις βλάβες τόσο στο αορτολαγόνιο όσο και στο μηρο – ιγνυακό τμήμα της PAD (Norgren et al., 2007). Σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν διαθέσιμες τόσο ενδαγγειακές όσο και ανοιχτές χειρουργικές επιλογές. Οι νεότερες τεχνολογίες έχουν διευρύνει τις ενδαγγειακές επιλογές ακόμη και για πολύπλοκη

αποφρακτική νόσο. Το βασικό πλεονέκτημα της ενδαγγειακής χειρουργικής είναι ότι αποτελεί ελάχιστα επεμβατική τεχνική, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με τοπική ή περιοχική αναισθησία, μειώνοντας τον περιεγχειρητικό κίνδυνο και τον χρόνο ανάρρωσης (Nordanstig et al., 2023).

2. Κυρίως Μέρος

Η PAD είναι μία από τις κυριότερες αιτίες καρδιαγγειακών νόσων και θνησιμότητας, παγκοσμίως. Η αντιθρομβωτική αγωγή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με PAD.

2.1 Σκοπός

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως σκοπό να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της αντιθρομβωτικής αγωγής και της κλινική έκβασης ασθενών με PAD, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών θανάτου, καρδιαγγειακών επεισοδίων και ανεπιθύμητων ενεργειών από την αγωγή. Πιο συγκεκριμένα στοχεύει στη συλλογή και ανάλυση των τελευταίων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις νέες εξελίξεις στη χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην PAD.

2.2 Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

1. Ορισμός του ερευνητικού ερωτήματος

Τα ερευνητικά ερωτήματα διαμορφώθηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο PICO (Population = Πληθυσμός, Intervention = Παρέμβαση, Comparison = Σύγκριση, Outcome = Αποτέλεσμα) (Πίνακας 2) και περιλαμβάνουν:

- Ποια είναι η αποτελεσματικότητα των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με PAD;
- Ποιοι είναι οι κίνδυνοι και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιθρομβωτικής αγωγής στην PAD;
- Ποιες είναι οι νεότερες στρατηγικές και θεραπείες που ενσωματώνονται στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση της PAD.

Πίνακας 2: PICO ερευνητικό ερώτημα

Πληθυσμός	Ενήλικοι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο
Παρέμβαση	Αντιθρομβωτική αγωγή (για παράδειγμα, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, νέοι αναστολείς του παράγοντα Χα ή της θρομβίνης)
Σύγκριση	Καμία παρέμβαση ή άλλες στρατηγικές φαρμακευτικής αγωγής ή placebo
Αποτέλεσμα	Μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων (όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες

2. Αναζήτηση της βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed για τις τελευταίες δημοσιεύσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD, με χρονικό περιορισμό από το 2010 έως το 2025. Λέξεις – κλειδιά περιλαμβάνουν: “peripheral artery disease”, “antithrombotic therapy”, “aspirin”, “clopidogrel”, “new antithrombotic agents”, “cardiovascular events”, “thrombosis”, “clinical outcomes”.

Κριτήρια Ένταξης

- Είδος μελετών: πρωτογενείς μελέτες όπως κλινικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, μελέτες παρατήρησης
- Συμμετέχοντες: ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη PAD
- Παρεμβάσεις: αντιθρομβωτική αγωγή, είτε μονοθεραπεία (για παράδειγμα, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη) είτε συνδυασμένη θεραπεία (για παράδειγμα, ασπιρίνη και αντιπηκτικοί παράγοντες ή αντιθρομβωτικοί παράγοντες νέας γενιάς)
- Έκβαση – Αποτελέσματα: πρωτογενή καρδιαγγειακά επεισόδια (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακή θνησιμότητα), ανεπιθύμητες ενέργειες, ποιότητα ζωής

Κριτήρια Αποκλεισμού

- Μελέτες που αφορούν μη – ανθρώπινα δείγματα
- Μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων
- Μελέτες που δεν παρέχουν επαρκή και σαφή δεδομένα για τη χρήση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην PAD

3. Επιλογή μελετών

Η διαδικασία επιλογής των μελετών πραγματοποιήθηκε σε τρία στάδια που περιλαμβάνουν την αφαίρεση διπλότυπων άρθρων, την αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων βάσει των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού και ανάγνωση πλήρους κείμενου για την τελική επιλογή. Η επιλογή καταγράφηκε σε διάγραμμα ροής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA (Εικόνα 1). Στην συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 10 μελέτες.



Εικόνα 1: Διάγραμμα PRISMA

2.3 Αποτελέσματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλάμβανε συνολικά δέκα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs) (Anand et al., 2018; Belch et al., 2010; Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016; Bonaca et al., 2020; Fowkes et al., 2010; Hiatt et al., 2017; Iida et al., 2013; Moll et al., 2018; Tepe et al., 2012). Η συμπερίληψη αυτών των τύπων μελετών συνέβαλε στην εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιθρομβωτικών παραγόντων σε ασθενείς με PAD, προσφέροντας μία ολοκληρωμένη εικόνα που μπορεί να καθοδηγήσει την κλινική πρακτική. Συνολικά η συστηματική ανασκόπηση περιλάμβανε 37.533 ασθενείς με PAD. Από αυτούς, 26.285 ασθενείς παρουσίαζαν συμπτωματική PAD, 3.350 ήταν ασυμπτωματικοί και 7.898 είχαν υποβληθεί σε περιφερική επαναγγείωση. Η μέση ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 62 έτη έως 73 έτη, με σαφή επικράτηση των ανδρών (66 – 78%).

Οι κυριότερες παρεμβάσεις περιλάμβαναν τη χορήγηση νοταραχαρ (2,5 mg, μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Bonaca et al., 2013), ριβαροξαμπάνη (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) (Anand et al., 2018; Bonaca et al., 2020), τικαγρελόρη (60 ή 90 mg, δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (Bonaca et al., 2016), κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) (Belch et al., 2010; Moll et al., 2018; Tepe et al., 2012), σιλοσταζόλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) (Iida et al., 2013), εδοξαμπάνη (60 mg, μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) (Moll et al., 2018), μονοθεραπεία με τικαγρελόρη (90 mg, 2 φορές την ημέρα), μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg, 1 φορά την ημέρα) (Hiatt et al., 2017), μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα) (Anand et al., 2018) και μονοθεραπεία με ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) (Anand et al., 2018; Belch et al., 2010; Bonaca et al., 2020; Fowkes et al., 2010; Iida et al., 2013; Tepe et al., 2012).

Τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που μελετήθηκαν σε ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική PAD περιλάμβαναν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια (Major Adverse Cardiovascular Events, MACEs): καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Anand et al., 2018; Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016; Fowkes et al., 2010; Hiatt et al., 2017), το θανατηφόρο και μη – θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο, τη στηθάγχη, τη

διαλείπουσα χωλότητα, τη θνησιμότητα από κάθε αιτία (Fowkes et al., 2010), καθώς και τα μείζονα ανεπιθύμητα επεισόδια των άκρων (Major Adverse Limb Events, MALEs): οξεία ισχαιμία άκρου και περιφερική επαναγγείωση λόγω ισχαιμίας, δηλαδή (Anand et al., 2018; Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016; Fowkes et al., 2010).

Τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που μελετήθηκαν σε ασθενείς με PAD μετά από περιφερική επαναγγείωση περιλάμβαναν τους βιοδείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων: τοπικές συγκεντρώσεις β – θρομβοσφαιρίνης (β – Thromboglobulin, β – TG) και CD40L, την αντοχή στην κλοπιδογρέλη (ποσοστό ασθενών με μειωμένη ανταπόκριση), τις επανεπεμβάσεις και τις αγγειακές επιπλοκές: επεισόδια επαναγγείωσης της βλάβης – στόχου (Target Lesion Revascularization, TLR) (Iida et al., 2013; Tepe et al., 2012), ποσοστά επαναστένωσης / επαναπόφραξης (Moll et al., 2018), αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση στους 12 μήνες, επαναστένωση στο υπερηχογράφημα διπλής όψης, καθώς και την κλινική πορεία: κλινική εξέλιξη 6 μήνες μετά την παρέμβαση (Tepe et al., 2012), MACEs (Bonaca et al., 2020; Iida et al., 2013), απόφραξη ή επαναγγείωση του μοσχεύματος, ακρωτηριασμός του προσβεβλημένου άκρου άνω του αστραγάλου, θάνατος (Belch et al., 2010), οξεία ισχαιμία άκρου και μείζων ακρωτηριασμός από αγγειακά αίτια (Bonaca et al., 2020).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφαλείας περιλάμβανε τη μείζονα αιμορραγία (Anand et al., 2018; Belch et al., 2010; Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016; Bonaca et al., 2020; Fowkes et al., 2010; Hiatt et al., 2017; Moll et al., 2018) και γενικά τα αιμορραγικά επεισόδια (Iida et al., 2013; Tepe et al., 2012).

Η συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε σημαντικά ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιθρομβωτικών παραγόντων σε ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική PAD:

Σύγκριση μεμονωμένων αντιθρομβωτικών παραγόντων

Η τικαγρελόρη, το voraparaxar και η ριβαροξαμπάνη δεν παρουσίασαν ανώτερο όφελος έναντι της κλοπιδογρέλης, του εικονικού φαρμάκου και της ασπιρίνης, αντίστοιχα, στην πρόληψη των MACEs σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (Anand et al., 2018; Bonaca et al., 2013; Hiatt et al., 2017). Αντίθετα, η τικαγρελόρη μείωσε σημαντικά τα MACEs σε σύγκριση με το

εικονικό φάρμακο (η δόση των 60 mg έχει τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα) σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (Bonaca et al., 2016).

Συνδυαστικές θεραπείες έναντι μονοθεραπείας

Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικός στην πρόληψη των MACEs, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (Anand et al., 2018). Παρόμοια, τόσο το vorapaxar όσο και η τικαγρελόρη μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης MALEs, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016). Επιπλέον, η χρήση ριβαροξαμπάνης, είτε σε συνδυασμό με ασπιρίνη είτε ως μονοθεραπεία, συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης MALEs, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (Anand et al., 2018).

Ρόλος της ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

Στους ασθενείς με ασυμπτωματική PAD, η ασπιρίνη δεν φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επαναγγείωσης, στηθάγχης, διαλείπουσας χωλότητας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή θνησιμότητας από κάθε αιτία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD (Fowkes et al., 2010).

Συνολικά, τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στη χρήση αντιθρομβωτικών θεραπειών, με ορισμένους συνδυασμούς να υπερέχουν έναντι της μονοθεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συμπτωματική PAD. Αντίθετα, η ασπιρίνη φαίνεται να μην προσφέρει σαφές όφελος στους ασθενείς με ασυμπτωματική PAD.

Η ανασκόπηση ανέδειξε επίσης σημαντικά ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντιθρομβωτικών θεραπειών σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε περιφερική επαναγγείωση:

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι μονοθεραπείας

Η συνδυαστική θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη βρέθηκε να μειώνει την περιεπεμβατική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και να βελτιώνει τη λειτουργική έκβαση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε

ενδαγγειακή επαναγγείωση (Tere et al., 2012). Παρομοίως, ο συνδυασμός σιλοσταζόλης και ασπιρίνης φάνηκε να μειώνει σημαντικά την αγγειαγραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε ενδαγγειακή επαναγγείωση (Iida et al., 2013). Επίσης, η χορήγηση εδοξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα επαναστένωσης ή επαναπόφραξης, σε σύγκριση με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλη και ασπιρίνης, αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (Moll et al., 2018). Αντίθετα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δεν προσέφερε σαφές συνολικό όφελος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναγγείωση. Ωστόσο, ενδέχεται να είναι ευεργετική για όσους έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση προσθετικών μοσχευμάτων (Belch et al., 2010).

Αντιπηκτικά και συνδυασμοί θεραπειών

Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης φάνηκε να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο οξείας ισχαιμίας άκρου, μείζονος ακρωτηριασμού και καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε περιφερική επαναγγείωση (Bonaca et al., 2020)

Συνολικά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομικευμένη επιλογής αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από περιφερική επαναγγείωση. Ενώ οι διπλές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες βελτιώνουν τη λειτουργική έκβαση και μειώνουν την επαναστένωση σε ενδαγγειακές επεμβάσεις, η προσθήκη αντιπηκτικών, όπως η ριβαροξαμπάνη, φαίνεται να προσφέρει ευρύτερη προστασία έναντι σοβαρών ισχαιμικών επεισοδίων.

Όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, τα ευρήματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη εμφανίζουν συγκρίσιμο κίνδυνο αιμορραγίας (Hiatt et al., 2017), ενώ το voraparaxar και η τικαγρελόρη αυξάνουν τη συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Bonaca et al., 2013; Bonaca et al., 2016). Επιπλέον, ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης, καθώς και η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη αυξάνουν τα περιστατικά μείζονας αιμορραγίας, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, κυρίως λόγω γαστρεντερικών αιμορραγιών (Anand et al., 2018). Επιπλέον, η ασπιρίνη συσχετίζεται με αύξηση της μείζονας αιμορραγίας, έναντι του εικονικού φαρμάκου, σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD (Fowkes et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, οι διπλές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες με κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη και

σιλοσταζόλη συν ασπιρίνη δεν αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε ενδαγγειακή ή χειρουργική επαναγγείωση (Belch et al., 2010; Iida et al., 2013; Tepe et al., 2012), ενώ οι διπλές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες με εδοξαμπάνη συν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη παρουσιάζουν παρόμοιο κίνδυνο μείζονος και απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, σε ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε ενδαγγειακή επαναγγείωση (Moll et al., 2018). Τέλος, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη δεν σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε περιφερική επαναγγείωση (Bonaca et al., 2020).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Σκοπός	Σχεδιασμός Μελέτης	Δείγμα Παρέμβαση	Τελικά σημεία	Αποτελέσματα
<i>Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με σταθερή IAD</i>					
Anand et al., 2018	Προσδιορισμός εάν η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ή χωρίς ασπιρίνη, είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στη μείωση των MACEs και MALES σε ασθενείς με PAD	RCT	7.470 ασθενείς με συμπτωματική PAD (μέση ηλικία 68 έτη, 72% άνδρες) Ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα) συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα), ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα), μονοθεραπεία με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα)	Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: MACEs και MALES Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης, σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, μείωσε τον κίνδυνο MACEs (126 [5%] από 2.492 έναντι 174 [7%] από 2.504 ασθενείς, HR 0,72, 95%CI 0,59 – 0,88, P < 0,0037), καθώς και τον κίνδυνο MALES, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων ακρωτηριασμών (32 [1%] έναντι 60 [2%], HR 0,54, 95%CI 0,35 – 0,82, P = 0,0037). Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα), σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, δεν μείωσε σημαντικά τα MACEs (149 [6%] από 2.474 έναντι 174 [7%] από 2.504, HR 0,86, 95%CI 0,69 – 1,08, P = 0,19), αλλά μείωσε τα MALES, συμπεριλαμβανομένου του μείζονος ακρωτηριασμού (40 [2%] έναντι 60 [2%], HR 0,67, 95%CI 0,45-1,00, p = 0,05). Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης αύξησε τα περιστατικά μείζονας αιμορραγίας, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με ασπιρίνη (77 [3%] από 2.492 έναντι 48 [2%] από 2.504, HR 1,61, 95%CI 1,12 – 2,31, p = 0,0089), κυρίως λόγω γαστρεντερικών αιμορραγιών. Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη αύξησε τα περιστατικά μείζονας αιμορραγίας (79 [3%] από τους 2.474 ασθενείς) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (48 [2%] από τους 2.504 ασθενείς) (HR 1,68, 95%CI 1,17 – 2,40, p

					= 0,0043).
Hiatt et al., 2017	Σύγκριση κλοπιδογρέλης με τικαγρελόρη σε ασθενείς με PAD	RCT	13.885 ασθενείς με συμπτωματική PAD (μέση ηλικία 66 έτη, 72% άνδρες) Μονοθεραπεία με τικαγρελόρη (90 mg, 2 φορές την ημέρα) ή κλοπιδογρέλη (75 mg, 1 φορά την ημέρα)	Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: MACEs Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: 751 από τους 6.930 ασθενείς (10,8%) που έλαβαν τικαγρελόρη και 740 από τους 6.955 ασθενείς (10,6%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη (HR 1,02, 95%CI 0,92 – 1,13). Σε κάθε ομάδα, οξεία ισχαιμία των άκρων εμφανίστηκε στο 1,7% των ασθενών (HR 1,03, 95%CI 0,79 – 1,33, P = 0,85) και μείζονα αιμορραγία στο 1,6% (HR 1,10, 95%CI 0,84 – 1,43)
Bonaca et al., 2016	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τικαγρελόρης όσον αφορά τα MACEs και τα MALEs σε ασθενείς με PAD και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου	RCT	1.143 ασθενείς με συμπτωματική PAD και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μέση ηλικία 65 έτη, 78% άνδρες) Χαμηλή δόση ασπιρίνης (100 mg, μία φορά την ημέρα) συν τικαγρελόρη (90 mg, μία φορά την ημέρα) ή τικαγρελόρη (60 mg, 1 φορά την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο	Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: MACEs και MALEs Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς με PAD (n = 404) παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά MACEs στα 3 έτη σε σύγκριση με εκείνους χωρίς PAD (19,3% έναντι 8,4%, p < 0,001). Επιπλέον, οι ασθενείς με PAD είχαν υψηλότερα ποσοστά οξείας ισχαιμίας άκρου (1,0% έναντι 0,1%) και επεμβάσεων περιφερικής επαναγγείωσης (9,15% έναντι 0,46%). Η τικαγρελόρη μείωσε σημαντικά τα MACEs ανεξαρτήτως παρουσίας PAD, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 1,60, 95%CI 1,20 – 2,13, P = 0,0013), αλλά με στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (HR 1,57, 95%CI 0,47 – 5,22, p = 0,026). Η δόση των 60 mg είχε τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η τικαγρελόρη, ανεξαρτήτως δόσης, μείωσε τον κίνδυνο MALEs (HR 0,65, 95%CI 0,44 – 0,95, p = 0,026)
Bonaca et al., 2013	Διερεύνηση της επίδρασης του vorapaxar στα	RCT	3.787 ασθενείς με συμπτωματική PAD (μέση	Πρωτεύοντα τελικά σημεία	Το πρωτεύον τελικό σημείο δε διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας vorapaxar και της

	καρδιαγγειακά και περιφερικά αγγειακά σε ασθενείς με συμπτωματική PAD		ηλικία 66 έτη, 71% άνδρες) Μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συν vorapaxar (2,5 mg, μία φορά την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο	αποτελεσματικότητας: MACEs και MALEs Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	ομάδας του εικονικού φαρμάκου (11,3% έναντι 11,9%, HR 0,94, 95%CI 0,78 – 1,14, P = 0,53). Το vorapaxar μείωσε σημαντικά τις νοσηλείες λόγω οξείας ισχαιμίας άκρου (2,3% έναντι 3,9%, HR 0,58, 95%CI 0,39 – 0,86, P = 0,006) και την ανάγκη για περιφερική επαναγγείωση (18,4% έναντι 22,8%, HR 0,85, 95%CI 0,73 – 0,97, P = 0,017). Η συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων ήταν υψηλότερη στην ομάδα του vorapaxar (7,4% έναντι 4,5%, HR 1,62, 95%CI 1,21 – 2,18, P = 0,001).
<i>Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD</i>					
Fowkes et al., 2010	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου για την πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ασυμπτωματική PAD και χαμηλό δείκτη ABI	RCT	3.350 ασθενείς με ασυμπτωματική PAD (μέση ηλικία 62 έτη, 38% άνδρες) Ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο	Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: θανατηφόρο και μη – θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναγγείωση Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: στηθάγχη, διαλείπουσα χωλότητα, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, μη – θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θνησιμότητα από κάθε αιτία Πρωτεύον τελικό σημείο	Μη – σημαντική διαφορά στον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη – θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή επαναγγείωσης μεταξύ της ομάδας που έλαβε ασπιρίνη και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 10,5%, αντίστοιχα, HR 1,03, 95%CI 0,84 – 1,27). Μη – σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης στηθάγχης, διαλείπουσας χωλότητας ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (HR 1,00, 95%CI 0,85 – 1,17), ούτε στη θνησιμότητα από κάθε αιτία (HR 0,95, 95%CI 0,77 – 1,16) Μη – σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μη – θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (2,2% έναντι 2,3%,) ή μη – θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (3,7% έναντι 4,1%). Η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας που απαιτούσε νοσηλεία ήταν υψηλότερη στην ομάδα της ασπιρίνης (2,0%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,2%) (HR 1,71, 95%CI

				ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	0,99 – 2,97).
<i>Ασθενείς με FAD μετά από περιφερική επαναγγείωση</i>					
Bonaca et al., 2020	Αξιολόγηση της αντιπηκτικής θεραπείας μετά από περιφερική επαναγγείωση	RCT	6.564 ασθενείς με PAD που είχαν υποβληθεί σε περιφερική επαναγγείωση Ριβαροξαμπάνη (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) και ασπιρίνης (100 mg, μία φορά την ημέρα) ή μονοθεραπεία με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) και εικονικό φάρμακο	Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: οξεία ισχαιμία άκρου, μείζον ακρωτηριασμός για αγγειακά αίτια, MACEs Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Η επίπτωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου μειώθηκε στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας (508 ασθενείς στην ομάδα ASA + ριβαροξαμπάνη [17,3%] έναντι 584 ασθενείς στην ομάδα ASA [19,9%], HR 0,85, 95%CI 0,76 – 0,96, P = 0,009). Η κύρια διαφορά οφειλόταν στη μείωση της οξείας ισχαιμίας των άκρων (ASA + ριβαροξαμπάνη = 4,7% έναντι ASA = 6,9%). Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφαλείας ήταν υψηλότερο στην ομάδα ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (62 ασθενείς στην ομάδα ASA + ριβαροξαμπάνη [2,7%] έναντι 44 ασθενείς στην ομάδα ASA [1,9%], HR 1,43, 95%CI 0,97 – 2,10, P = 0,07), στατιστικά μη – σημαντική διαφορά. δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ ασθενών με διαλείπουσα χωλότητα ή κρίσιμη ισχαιμία άκρου (HR 0,86, 95%CI 0,74 – 0,99 έναντι HR 0,85, 95%CI 0,69 – 1,05, αντίστοιχα).
<i>Ασθενείς με FAD μετά από ενδαγγειακή επαναγγείωση</i>					
Moll et al., 2018	Διερεύνηση της ασφάλειας και της πιθανής αποτελεσματικότητας της χορήγησης εδοξαμπάνης, για την πρόληψη της απώλειας βατότητας μετά από ενδαγγειακή παρέμβαση	RCT	203 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε μηριαία – ιγνυακή ενδαγγειακή επαναγγείωση (μέση ηλικία 68 έτη, 71% άνδρες) Εδοξαμπάνη (60 mg, μία	Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: ποσοστό επαναστένωσης / επαναπόφραξης Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Μη στατιστικά σημαντικά διαφορά στον κίνδυνο μείζονων ή απειλητικών για τη ζωή αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων (σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 0,20, 95%CI 0,02 – 1,70). Χαμηλότερη συχνότητα επαναστένωσης / επαναπόφραξης στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης

			φορά την ημέρα) συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) ή κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg, δόση συντήρησης 75 mg, μία φορά την ημέρα) συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα)		(30,9% έναντι 34,7%, RR 0,89, 95%CI 0,59 – 1,34, P = 0,643), χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά.
Iida et al., 2013	Διερεύνηση κατά πόσο η σιλοσταζόλη μειώνει το ποσοστό αγγειογραφικής επαναγγείωσης στους 12 μήνες μετά από ενδαγγειακή παρέμβαση	RCT	200 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε μηριαία ενδαγγειακή επαναγγείωση (μέση ηλικία 73 έτη, 66% άνδρες) Σιλοσταζόλη συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα)	Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση στους 12 μήνες Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: επαναστένωση στο υπερηχογράφημα διπλής όψης, τα MACEs και την επιβίωση χωρίς επεισόδια TLR Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: αιμορραγικά επεισόδια	Η σιλοσταζόλη μείωσε σημαντικά την αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15 από τους 75 ασθενείς [20%] στην ομάδα σιλοσταζόλης έναντι 38 από τους 77 ασθενείς [49%] στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, OR 0,26, 95%CI 0,13 – 0,53, P = 0,0001). Η σιλοσταζόλη βελτίωσε την επιβίωση χωρίς επεισόδια TLR (83% στην ομάδα σιλοσταζόλης έναντι 71% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, P = 0,02)
Tepe et al., 2012	Διερεύνηση της επίδραση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη στην τοπική ενεργοποίηση	RCT	80 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή παρέμβαση (μέση ηλικία 70 έτη, 52,5% άνδρες) Διπλή αντιαιμοπεταλιακή	Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: τοπικές συγκεντρώσεις των δεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων β – TG και	Το 30% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη εμφάνισε αντοχή στο φάρμακο. Επανεπεμβάσεις λόγω επαναστένωσης (TLR) απαιτήθηκαν σε 2 ασθενείς της ομάδας κλοπιδογρέλης και σε 8 ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (β – TG 365,5 έναντι 224,5, P = 0,03, CD40L 127 έναντι 206,5, P = 0,05). Οι

	των αιμοπεταλίων και στα κλινικά τελικά σημεία σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή παρέμβαση		θεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) και ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) ή μονοθεραπεία με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) και εικονικό φάρμακο	CD40L, ποσοστό αντοχής του ασθενούς στην κλοπιδογρέλη Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: κλινική εξέλιξη 6 μήνες μετά την παρέμβαση Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: αιμορραγικά επεισόδια	δύο ασθενείς της ομάδας της κλοπιδογρέλης που χρειάστηκαν επαναγγείωση ήταν ανθεκτικοί στο φάρμακο. Ήπιες αιμορραγικές επιπλοκές καταγράφηκαν σε 1 ασθενή της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και σε 2 ασθενείς της ομάδας της κλοπιδογρέλης. Δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων και στον κίνδυνο αιμορραγίας μεταξύ των ομάδων
<i>Ασθενείς με FAD μετά από χειρουργική επαναγγείωση</i>					
Belch et al., 2010	Διερεύνηση εάν ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης συν ασπιρίνη προσφέρει πλεονέκτημα στα κλινικά αποτελέσματα των κάτω άκρων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναγγείωση	RCT	851 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναγγείωση (μέση ηλικία 66 έτη, 76% άνδρες) Κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) συν ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) ή ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) συν εικονικό φάρμακο	Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: απόφραξη ή επαναγγείωση του μοσχεύματος, ακρωτηριασμός του προσβεβλημένου άκρου άνω του αστραγάλου ή θάνατος Πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας: μείζονα αιμορραγία	Το πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 149 από τους 425 ασθενείς της ομάδας κλοπιδογρέλης και σε 151 από τους 426 ασθενείς της ομάδας εικονικού φαρμάκου (HR 0,98, 95%CI 0,78 – 1,0) δείχνοντας ότι δεν υπήρχε συνολικό όφελος από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε μία ανάλυση υποομάδων, η κλοπιδογρέλη με ασπιρίνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον τελικό σημείο σε ασθενείς με προσθετικά μοσχεύματα (HR 0,65, 95%CI 0,45 – 0,95, P = 0,025), ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο όφελος σε ασθενείς με φλεβικά μοσχεύματα (HR 1,25, 95%CI μη – σημαντικό). Σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του τύπου μοσχεύματος και της θεραπευτικής απόκρισης Τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν πιο συχνά στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, ωστόσο τα ποσοστά μείζονας αιμορραγίας δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (2,1% έναντι 1,2%, HR 2,84, 95%CI 1,32 – 6,08, P = 0,007)

Συντομογραφίες: β – TG (β – Thromboglobulin) = β – θρομβοσφαιρίνη, ABI (Ankle – Brachial Index) = Σφυροβραχιόνιος δείκτης, (CI (Confidence Interval) = Διάστημα εμπιστοσύνης, HR (Hazard Ratio) = Αναλογία κινδύνου, MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) = Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια, MALE (Major Adverse Limb Events) = Μείζονα ανεπιθύμητα επεισόδια των άκρων, OR (Odds Ratio) = Αναλογία πιθανοτήτων, RCT (Randomized Controlled Trial) = Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, TLR (Target Lesion Revascularization) = Επαναγγείωση της βλάβης – στόχου

3. Συζήτηση

Η PAD έχει υψηλό επιπολασμό και επηρεάζει περισσότερους από 200 εκατομμύρια ανθρώπους, παγκοσμίως (Song et al., 2019). Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία συστηματική αγγειακή νόσο, με τους ασθενείς που πάσχουν από PAD να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης πολυαγγειακής αθηροσκλήρωσης (Hess & Bonaca, 2020). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με PAD έχουν υψηλό αθηροσκληρωτικό φορτίο και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Παρά το γεγονός ότι η PAD είναι συχνή και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, παραμένει υποδιαγνωσμένη και συχνά υποτιμάται. Επιπλέον, οι ασθενείς με PAD λαμβάνουν λιγότερο συνεπή θεραπευτική αντιμετώπιση συγκριτικά με άλλες εκδηλώσεις αθηροσκλήρωσης, όπως η στεφανιαία νόσος (Coronary Artery Disease, CAD). Ειδικότερα, οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών εφαρμόζονται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με PAD σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από CAD (Arya et al., 2018).

Πέρα από τη διαχείριση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, η αντιθρομβωτική θεραπεία ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ασθενείς με PAD, καθώς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων επεισοδίων των άκρων (Major Adverse Limb Events, MALE), όπως ο ακρωτηριασμός και η οξεία ισχαιμία των άκρων. Ως εκ τούτου, τα αντιθρομβωτικά φάρμακα έχουν υψηλό βαθμό σύστασης στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (Hess & Bonaca, 2020). Σε περιπτώσεις κρίσιμης ισχαιμίας των άκρων με πόνο ηρεμίας ή έλκη, απαιτείται επείγουσα επεμβατική ή χειρουργική επαναγγείωση, προκειμένου να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός. Σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα και περιορισμένη ικανότητα βάδισης, η επαναγγείωση είναι συχνά αναγκαία για τη διατήρηση της κινητικότητας. Ωστόσο, μετά από περιφερική επαναγγείωση, ο κίνδυνος οξείας ισχαιμίας των άκρων αυξάνεται, καθιστώντας τα αντιθρομβωτικά φάρμακα αποτελούν βασικό στοιχείο της μετεπεμβατικής θεραπείας (Venermo et al., 2019).

3.1 Σταθερή συμπτωματική PAD

Απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με PAD και συνιστώνται σε υψηλό βαθμό από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες (Aboyans et al., 2020; Frank et al., 2019; Hess & Bonaca, 2020). Στο πλαίσιο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, η μελέτη EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης (90 mg, δύο φορές την ημέρα) με εκείνη της κλοπιδογρέλης (75 mg, μία φορά την ημέρα) σε 13.885 ασθενείς με συμπτωματική PAD (μέση ηλικία 66 έτη, 72% άνδρες). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τικαγρελόρη δεν παρουσίασε ανώτερο όφελος έναντι της κλοπιδογρέλης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) (10,8% έναντι 10,6%, HR 1,02, 95%CI 0,92 – 1,13). Επίσης, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των δύο ομάδων (1,6%, HR 1,10, 95%CI 0,84 – 1,43), ωστόσο οι ασθενείς που έλαβαν τικαγρελόρη ανέφεραν συχνότερα επεισόδια δύσπνοιας (Hiatt et al., 2017).

Η αποτελεσματικότητα της απλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έχει διερευνηθεί σε αρκετές προγενέστερες μελέτες. Η Antithrombotic Trialists' Collaboration δημοσίευσε μια μετά – ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση σε ασθενείς με διάφορες αθηροσκληρωτικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της PAD (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Στη μελέτη CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients in Risk of Ischemic Events), η κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) αποδείχθηκε ανώτερη της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) (Acetyl Salicylic Acid, ASA) (325 mg, μία φορά την ημέρα) στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετική μείωση κινδύνου [Relative Risk, RR] 23,8%, P = 0,01) σε ασθενείς με PAD (N = 6.452, μέση ηλικία 65 έτη, 78% άνδρες) (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Συνδυασμός διαφορετικών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Στο πλαίσιο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, εξετάστηκε η επίδραση του αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα vorapaxar (2,5 mg, μία φορά την ημέρα), ενός νέου ανταγωνιστή του ενεργοποιημένου με πρωτεάση υποδοχέα – 1 (Protease – Activated Receptor 1, PAR – 1), του πρωταρχικού υποδοχέα θρομβίνης στα ανθρώπινα αιμοπετάλια. Η δοκιμή TRA 2P – TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 50) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του vorapaxar σε 26.449 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, PAD ή εγκεφαλικού επεισοδίου (Morrow et al., 2012). Το σκέλος της μελέτης που αφορούσε το εγκεφαλικό επεισόδιο διακόπηκε πρόωρα λόγω αυξημένων αιμορραγικών επιπλοκών. Ανάλυση υποομάδας 3.787 ασθενών με PAD (μέση ηλικία 66 έτη, 71% άνδρες) έδειξε ότι το vorapaxar δεν μείωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια (11,3% έναντι 11,9%, HR 0,94, 95%CI 0,78 – 1,14, P = 0,53). Αντίθετα, το vorapaxar φάνηκε να μειώνει τις επιπλοκές που σχετίζονται με τα κάτω άκρα, όπως τις νοσηλείες λόγω οξείας ισχαιμίας άκρου (2,3% έναντι 3,9%, HR 0,58, 95%CI 0,39 – 0,86, P = 0,006) και την ανάγκη για περιφερική επαναγγείωση (18,4% έναντι 22,8%, HR 0,85, 95%CI 0,73 – 0,97, P = 0,017). Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν vorapaxar, σε συνδυασμό με μονοθεραπεία ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, παρουσίασαν σημαντικά περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια (7,4% έναντι 4,5%, HR 1,62, 95%CI 1,21 – 2,18, P = 0,001) (Bonaca et al., 2013).

Στον αντίποδα, η μελέτη PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) ανέδειξε τα ευεργετικά αποτελέσματα της μακροχρόνιας χρήσης τικαγρελόρης (60 ή 90 mg, 2 φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα) για διάστημα άνω των 12 μηνών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Bonaca et al., 2015). Όταν εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης (60 ή 90 mg, μία φορά την ημέρα) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με PAD και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μέση ηλικία 65 έτη, 78% άνδρες, 28% με σακχαρώδη διαβήτη) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (HR 1,60, 95%CI 1,20 – 2,13, P = 0,0013), αλλά στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (HR 1,57, 95%CI 0,47 – 5,22, p = 0,026). Επιπρόσθετα, η τικαγρελόρη – ανεξαρτήτως δόσης – φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο για MALEs (HR 0,65, 95%CI 0,44 – 0,95, p = 0,026). Ας σημειωθεί ότι σχετικά με τα MACes, η δόση των 60 mg φάνηκε να έχει

τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Bonaca et al., 2016).

Προγενέστερες μελέτες έχουν διερευνήσει επίσης τη συνδυαστική χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Η μελέτη CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Stabilization, Ischemic Risk Management and Avoidance) εξέτασε τον συνδυασμό ασπιρίνης (75 – 162 mg, μία φορά την ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg, μία φορά την ημέρα) σε 3.096 ασθενείς με PAD (εκ των οποίων 2.838 με συμπτωματική PAD, μέση ηλικία 66 έτη, 70% άνδρες). Η ανάλυση υποομάδες έδειξε μία τάση μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Ωστόσο, ο συνδυασμός ASA και κλοπιδογρέλης σχετίστηκε με αύξηση των ελάσσονων αιμορραγικών επιπλοκών, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η συχνότητα μείζονας αιμορραγίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (Cacoub et al., 2009).

Συνδυασμός αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Η μελέτη WAVE (Warfarin – Antiplatelet Vascular Evaluation Trial) ήταν μία από τις πρώτες προσπάθειες που πραγματοποιήθηκαν ώστε να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ασθενών με PAD. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη ήταν 1.767 και είχαν PAD (μέση ηλικία 64 ετών, εκ των οποίων το 74% ήταν άνδρες). Στη μελέτη, χορηγήθηκε στους ασθενείς είτε βαρφαρίνη (ένας VKA) σε πλήρη δόση, με στόχο INR 2 – 3, σε συνδυασμό με μονοθεραπεία με ασπιρίνη (ASA), είτε εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν απογοητευτικά όσον αφορά την βελτίωση των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων, καθώς ο συνδυασμός αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αύξησε σημαντικά τα αιμορραγικά επεισόδια (RR 3,42, 95%CI 1,84 – 6,34, $P \leq 0,001$) κάτι που δε δικαιολογεί την εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής για τους ασθενείς με PAD (Anand et al., 2007).

Η αποτελεσματικότητα της χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με ASA διερευνήθηκε αρχικά στη μελέτη ATLAS – ACS (Anti – Xa Therapy to Lower CardioVascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome) TIMI 51. Στη μελέτη αυτή, συμμετείχαν περισσότεροι από 15.000 ασθενείς που είχαν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συμπεριλήφθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg ή 5 mg δύο φορές την ημέρα, έναντι εικονικού φαρμάκου, σε

συνδυασμό με ASA 100 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσθήκη ριβαροξαμπάνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης MACEs και θρόμβωσης του στεντ. Παρότι παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στις ομάδες που έλαβαν ριβαροξαμπάνη, δεν διαπιστώθηκε αύξηση της θνησιμότητας από αιμορραγία (Mega et al., 2012).

Βάσει αυτής της μελέτης, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκε μία μεταγενέστερη μελέτη, η COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), η οποία διερεύνησε περαιτέρω τα οφέλη της αντιθρομβωτικής στρατηγικής με ριβαροξαμπάνη (μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη). Σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με ασπιρίνη (ASA) 100 mg συγκρίθηκε με ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές την ημέρα ή με τον συνδυασμό ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και ASA 100 mg. Συμμετείχαν 27.395 ασθενείς με σταθερή CAD, PAD ή στένωση καρωτιδικής αρτηρίας (Carotid Artery Stenosis, CAS), οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες θεραπείας: (α) ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα) συν ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα), (β) ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα) και (γ) ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, καθώς ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα με ASA 100 mg αποδείχθηκε σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με ASA, προσφέροντας καλύτερη καρδιαγγειακή προστασία (Eikelboom et al., 2017).

Κατά την ανάλυση υποομάδας, η οποία περιλάμβανε 7.470 ασθενείς με PAD (μέση ηλικία 68 έτη, 72% άνδρες), ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης, σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, μείωσε τον κίνδυνο MACEs (126 [5%] από 2.492 έναντι 174 [7%] από 2.504 ασθενείς, HR 0,72, 95%CI 0,59 – 0,88, $P < 0,0037$). Επίσης, μείωσε τα MALEs, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων ακρωτηριασμών (32 [1%] έναντι 60 [2%], HR 0,54, 95%CI 0,35 – 0,82, $P = 0,0037$). Αντίθετα, η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη (5 mg, δύο φορές την ημέρα), σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, δεν μείωσε σημαντικά τα MACEs (149 [6%] από 2.474 έναντι 174 [7%] από 2.504, HR 0,86, 95%CI 0,69 – 1,08, $P = 0,19$), αλλά μείωσε τα MALEs, συμπεριλαμβανομένου του μείζονος ακρωτηριασμού (40 [2%] έναντι 60 [2%], HR 0,67, 95%CI 0,45-1,00, $p = 0,05$). Από την άλλη πλευρά, η χρήση του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης αύξησε τα περιστατικά μείζονας αιμορραγίας, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με ασπιρίνη (77 [3%] από 2.492 έναντι 48 [2%] από 2.504, HR 1,61, 95%CI 1,12 – 2,31, $p = 0,0089$), κυρίως λόγω γαστρεντερικών αιμορραγιών. Ομοίως, μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε 79 (3%) από

τους 2.474 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη 5 mg και σε 48 (2%) από τους 2.504 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη (HR 1,68, 95%CI 1,17 – 2,40, $p = 0,0043$) (Anand et al., 2018).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την εφαρμογή διαφορετικών στρατηγικών θεραπείας για ασθενείς με συμπτωματική PAD, ανάλογα με τον κίνδυνο αιμορραγίας που αντιμετωπίζουν. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με συμπτωματική PAD και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας συνιστάται η μακροπρόθεσμη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ASA (100 mg, μία φορά την ημέρα). Παράλληλα, πρέπει να γίνεται τακτική αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, για να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση αυτών των φαρμάκων. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με συμπτωματική PAD και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας συνιστάται η μακροπρόθεσμη χορήγηση κλοπιδογρέλης (75 mg, μία φορά την ημέρα) ή εναλλακτικά ASA (100 mg, μία φορά την ημέρα), προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (Aboyans et al., 2018; Aboyans et al., 2020; Frank et al., 2019).

3.2 Ασυμπτωματική PAD

Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη (ASA), συνιστάται σαφώς σε ασθενείς με συμπτωματική PAD, καθώς συμβάλλει στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, η χρήση τους σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD δεν αποτελεί κοινή κλινική πρακτική, και οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός εάν συντρέχουν άλλες ενδείξεις για αντιθρομβωτική αγωγή (Belch et al., 2008; Fowkes et al., 2010).

Στο πλαίσιο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, εντοπίστηκε μία μελέτη που αξιολόγησε τη χορήγηση ασπιρίνης (100 mg, μία φορά την ημέρα), έναντι εικονικού φαρμάκου για την πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ασυμπτωματική PAD και χαμηλό σφυροβραχιόνιο δείκτη (Ankle – Brachial Index, ABI) (0,95 ή λιγότερο) (μελέτη AAA, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis). Στη δοκιμή συμμετείχαν 3.350 ασθενείς (μέση ηλικία 62 έτη, 38% άνδρες). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά στον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη – θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου

ή επαναγγείωσης μεταξύ της ομάδας που έλαβε ασπιρίνη και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 10,5%, αντίστοιχα, HR 1,03, 95%CI 0,84 – 1,27). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης στηθάγχης, διαλείπουσας χωλότητας ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (HR 1,00, 95%CI 0,85 – 1,17), ούτε στη θνησιμότητα από κάθε αιτία (HR 0,95, 95%CI 0,77 – 1,16). Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μη – θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (2,2% έναντι 2,3%,) ή μη – θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (3,7% έναντι 4,1%). Αντίθετα, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας που απαιτούσε νοσηλεία ήταν υψηλότερη στην ομάδα της ασπιρίνης (2,0%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,2%) (HR 1,71, 95%CI 0,99 – 2,97) (Fowkes et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη POPADAD, η οποία δεν ανέδειξε σημαντικό όφελος από τη χρήση ασπιρίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μειωμένο δείκτη ABI (0,99 ή λιγότερο) (Belch et al., 2008).

Παρά τα αποθαρρυντικά αυτά ευρήματα, δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της PAD με άλλες καρδιαγγειακές νόσους, όπως η CAD ή η CAS, οι περισσότεροι ασθενείς με PAD έχουν επιπλέον ενδείξεις για αντιθρομβωτική θεραπεία. Έτσι, παρότι η ασπιρίνη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD από μόνη της, η χορήγησή της μπορεί να είναι ενδεδειγμένη σε άτομα με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Espinola – Klein et al., 2022).

3.3 Μετά από περιφερική επαναγγείωση

Η περιφερική επαναγγείωση ενδείκνυται σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία άκρου ή με διαλείπουσα χωλότητα που περιορίζει σημαντικά την ικανότητα βάδισης (Frank et al., 2019). Η ενδαγγειακή επαναγγείωση προτιμάται όταν είναι τεχνικά εφικτή, ενώ εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοστεί χειρουργική επαναγγείωση με χρήση περιφερειακής παράκαμψης. Μετά την περιφερική επαναγγείωση, ο κίνδυνος απόφραξης του μοσχεύματος και οξείας ισχαιμίας των άκρων είναι αυξημένος. Ως εκ τούτου, η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί βασικό στοιχείο της μετά – επεμβατικής θεραπείας (Venermo et al., 2019).

Μετά από ενδαγγειακή επαναγγείωση

Πολυάριθμες τεχνικές και συσκευές, όπως μπαλόνια επικαλυμμένα με φάρμακα και διάφοροι τύποι stent χρησιμοποιούνται για την ενδαγγειακή επαναγγείωση ασθενών με PAD. Ωστόσο, η βατότητα του αγγείου που υφίσταται θεραπεία δεν εξαρτάται μόνο από την μέθοδο παρέμβασης, αλλά και από τον εντοπισμό της βλάβης (μακρά απόφραξη έναντι βραχείας στένωσης, βαθμός ασβεστοποίησης). Η επιλογή, η διάρκεια και η δοσολογία της αντιθρομβωτικής θεραπείας διαφέρουν ανάλογα με το είδος της περιφερικής παρέμβασης. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ASA (100 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg) χρησιμοποιείται ευρέως για διάστημα 1 έως 3 μηνών, σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική των σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών, η οποία υποστηρίζεται από συναίνεση ειδικών (Aboyans et al., 2018).

Η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (Randomized Controlled Trial, RCT) CAMPER (Clopidogrel and Aspirin in the Management of Peripheral Endovascular Revascularization) σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη έναντι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Δυστυχώς, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα χωρίς αποτελέσματα λόγω αδυναμίας στρατολόγησης επαρκούς αριθμού ασθενών.

Η μελέτη MIRROR (Management of Peripheral Arterial Interventions with Mono or Dual Antiplatelet Therapy) διερεύνησε την επίδραση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη στην τοπική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στα κλινικά τελικά σημεία σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή παρέμβαση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς έλαβαν είτε εφάπαξ δόση 500 mg ασπιρίνης και 300 mg κλοπιδογρέλης πριν από την επέμβαση, ακολουθούμενη από ημερήσια αγωγή με 100 mg ασπιρίνης και 75 mg κλοπιδογρέλης για 6 μήνες, είτε τις ίδιες δόσεις ασπιρίνης με εικονικό φάρμακο αντί της κλοπιδογρέλης. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τις τοπικές συγκεντρώσεις των δεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων β – θρομβοσφαιρίνης (β – Thromboglobulin, β – TG) και CD40L, καθώς και το ποσοστό αντοχής του ασθενούς στην κλοπιδογρέλη. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική εξέλιξη 6 μήνες μετά την παρέμβαση. Συνολικά, στη μελέτη εντάχθηκαν 80 ασθενείς με μέση ηλικία τα 70 έτη, εκ των οποίων το 52,5% ήταν άνδρες). Το 30% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη εμφάνισε αντοχή στο φάρμακο. Επανεπεμβάσεις λόγω επαναστένωσης της βλάβης – στόχου (TLR) απαιτήθηκαν σε 2 ασθενείς της ομάδας κλοπιδογρέλης και σε 8 ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (β – TG 365,5 έναντι 224,5, $P = 0,03$, CD40L 127 έναντι 206,5, $P = 0,05$). Οι δύο ασθενείς της ομάδας της κλοπιδογρέλης που χρειάστηκαν επαναγγείωση ήταν ανθεκτικοί στο

φάρμακο. Όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές, καταγράφηκαν ήπιες αιμορραγίες σε 1 ασθενή της ομάδας της κλοπιδογρέλης και σε 2 ασθενείς της ομάδας του κλοπιδογρέλης (Tere et al., 2012).

Η σιλοσταζόλη έχει εγκριθεί ως φάρμακο για τη βελτίωση της ικανότητας βάδισης σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, ενώ παράλληλα διαθέτει και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η μελέτη STOP – IC (The Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol) διερεύνησε κατά πόσο η σιλοσταζόλη μειώνει το ποσοστό αγγειογραφικής επαναγγείωσης στους 12 μήνες μετά από ενδαγγειακή παρέμβαση. Συνολικά, 200 ασθενείς (μέση ηλικία 73 έτη, 66% άνδρες) που υποβλήθηκαν σε μηριαίες ενδαγγειακές παρεμβάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε σιλοσταζόλη είτε εικονικό φάρμακο, επιπλέον της βασικής θεραπείας με ασπιρίνη (100 mg, μία φορά την ημέρα), μετά την ενδαγγειακή επαναγγείωση. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση στους 12 μήνες. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την επαναστένωση στο υπερηχογράφημα διπλής όψης, τα MACEs και την επιβίωση χωρίς επεισόδια TLR. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σιλοσταζόλη μείωσε σημαντικά την αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη επαναστένωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15 από τους 75 ασθενείς [20%] στην ομάδα σιλοσταζόλης έναντι 38 από τους 77 ασθενείς [49%] στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 0,26, 95%CI 0,13 – 0,53, $P = 0,0001$). Επιπλέον, η σιλοσταζόλη βελτίωσε την επιβίωση χωρίς επεισόδια TLR (83% στην ομάδα σιλοσταζόλης έναντι 71% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, $P = 0,02$), ενώ δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων και στον κίνδυνο αιμορραγίας μεταξύ των ομάδων (Iida et al., 2013).

Στον αντίποδα, μια άλλη μελέτη που διερεύνησε την ασφάλεια (κίνδυνος μείζονας αιμορραγίας) και την πιθανή αποτελεσματικότητα της χορήγησης εδοξαμπάνης, ενός από του στόματος αντιπηκτικού που στοχεύει τα κύρια συστατικά των αρτηριακών θρόμβων, για την πρόληψη της απώλειας βατότητας μετά από ενδαγγειακή παρέμβαση, κατέληξε σε στατιστικά μη – σημαντικά αποτελέσματα. Στη μελέτη συμμετείχαν 203 ασθενείς (μέση ηλικία 68 έτη, 71% άνδρες) που υποβλήθηκαν σε μηριαία – ιγνυακή ενδαγγειακή επαναγγείωση και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ασπιρίνη συν εδοξαμπάνη είτε ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη για διάστημα τριών μηνών στο πλαίσιο της μελέτης ePAD (Edoxaban in Peripheral Arterial Disease). Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό επαναστένωσης / επαναπόφραξης και το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικά διαφορά στον

κίνδυνο μείζονων ή απειλητικών για τη ζωή αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων (σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 0,20, 95%CI 0,02 – 1,70). Μετά από έξι μήνες παρακολούθησης, η συχνότητα επαναστένωσης / επαναπόφραξης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης (30,9% έναντι 34,7%, RR 0,89, 95%CI 0,59 – 1,34, P = 0,643), χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά (Moll et al., 2018).

Μετά από χειρουργική επαναγγείωση

Κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη χειρουργική επαναγγείωση, ο κίνδυνος θρόμβωσης και απόφραξης της παράκαμψης είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του μοσχεύματος, η διάμετρος του αγγείου και η θέση της περιφερικής αναστόμωσης. Γενικά, οι φλεβικές παρακάμψεις (bypass), και ιδιαίτερα εκείνες που χρησιμοποιούν τη μείζονα σαφηνή φλέβα, παρουσιάζουν καλύτερη βατότητα συγκριτικά με τις προσθετικές παρακάμψεις, καθιστώντας τις προτιμητέες στις περισσότερες περιπτώσεις (Espinola – Klein et al., 2022).

Η μελέτη CASPAR (Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease) διερεύνησε εάν ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης συν ασπιρίνη προσφέρει πλεονέκτημα στα κλινικά αποτελέσματα των κάτω άκρων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναγγείωση. Στη μελέτη συμμετείχαν 851 ασθενείς (μέση ηλικία 66 έτη, 76% άνδρες) που έλαβαν είτε κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) συν ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) είτε ασπιρίνη (75 – 100 mg, μία φορά την ημέρα) συν εικονικό φάρμακο. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα που περιλάμβανε απόφραξη ή επαναγγείωση του μοσχεύματος, ακρωτηριασμό του προσβεβλημένου άκρου άνω του αστραγάλου ή θάνατο. Ο κύριος δείκτης ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία. Το πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 149 από τους 425 ασθενείς της ομάδας κλοπιδογρέλης και σε 151 από τους 426 ασθενείς της ομάδας εικονικού φαρμάκου (HR 0,98, 95%CI 0,78 – 1,0) δείχνοντας ότι δεν υπήρχε συνολικό όφελος από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, σε μία ανάλυση υποομάδων, η κλοπιδογρέλη με ασπιρίνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον τελικό σημείο σε ασθενείς με προσθετικά μοσχεύματα (HR 0,65, 95%CI 0,45 – 0,95, P = 0,025), ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο όφελος σε ασθενείς με φλεβικά

μοσχεύματα (HR 1,25, 95%CI μη – σημαντικό). Επιπλέον, διαπιστώθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του τύπου μοσχεύματος και της θεραπευτικής απόκρισης. Παρόλο που τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν πιο συχνά στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, τα ποσοστά μείζονας αιμορραγίας δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (2,1% έναντι 1,2%, HR 2,84, 95%CI 1,32 – 6,08, P = 0,007) (Belch et al., 2010).

Αντίθετα αποτελέσματα έχουν αναφέρει προηγούμενες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν ανταγωνιστές βιταμίνης K. Ειδικότερα, η Ολλανδική μελέτη BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης (80 mg, μία φορά την ημέρα) έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (80 mg, μία φορά την ημέρα) σε ασθενείς με περιφερικές φλεβικές ή προσθετικές παρακάμψεις, περιλαμβάνοντας συνολικά 2.960 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, σε ασθενείς με προσθετικά μοσχεύματα, η βατότητα της παράκαμψης ήταν καλύτερη με ασπιρίνη, ενώ σε ασθενείς με φλεβικά μοσχεύματα, η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (με στόχο INR 3 – 4,5) παρουσίασε ανωτερότητα (HR 0,95, 95%CI 0,82 – 1,11) (Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group, 2000). Αντίστοιχα, η μελέτη από τον Sarac και τους συνεργάτες του (1998), η οποία περιλάμβανε 56 ασθενείς με PAD που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναγγείωση, επιβεβαίωσε ότι η χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης K (325 mg, μία φορά την ημέρα) (με στόχο INR 2 – 3) βελτίωσε τη βατότητα των φλεβικών παρακάμψεων σε σύγκριση με την ασπιρίνη (74% έναντι 51%, P = 0,04). Ωστόσο, και στις δύο μελέτες, η αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών (BOA: HR 1,96, 95%CI 1,42 – 2,71, P < 0,001, Sarac et al.: HR 1,42, 95%CI 1,10 – 1,84, P = 0,007), γεγονός που απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου – οφέλους σε κάθε ασθενή.

Συνδυασμός ASA και χαμηλής – δόσης ριβαροξαμπάνης μετά από περιφερική επαναγγείωση

Η μελέτη VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of Aspirin along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD) είναι η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη που αξιολογεί την αντιπηκτική θεραπεία μετά από περιφερική επαναγγείωση. Στη μελέτη εξετάστηκε ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) και ασπιρίνης (100 mg, μία φορά την ημέρα) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη (συν εικονικό φάρμακο). Συνολικά, εγγράφηκαν 6.564 ασθενείς με PAD που είχαν

υποβληθεί σε περιφερική επαναγγείωση. Από αυτούς, το ένα τρίτο είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και τα δύο τρίτα σε ενδαγγειακή επαναγγείωση. Κατά την ένταξη στη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν διαλείπουσα χωλότητα, ενώ το 24% είχε κρίσιμη ισχαιμία των άκρων. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα που περιλάμβανε την οξεία ισχαιμία άκρου, τον μείζον ακρωτηριασμό για αγγειακά αίτια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. Το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία. Οι εκτιμήσεις Kaplan – Meier έδειξαν ότι στα 3 χρόνια, η επίπτωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου μειώθηκε στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας (508 ασθενείς στην ομάδα ASA + ριβαροξαμπάνη [17,3%] έναντι 584 ασθενείς στην ομάδα ASA [19,9%], HR 0,85, 95%CI 0,76 – 0,96, P = 0,009). Η κύρια διαφορά οφειλόταν στη μείωση της οξείας ισχαιμίας των άκρων (ASA + ριβαροξαμπάνη = 4,7% έναντι ASA = 6,9%). Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν υψηλότερο στην ομάδα ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (62 ασθενείς στην ομάδα ASA + ριβαροξαμπάνη [2,7%] έναντι 44 ασθενείς στην ομάδα ASA [1,9%], HR 1,43, 95%CI 0,97 – 2,10, P = 0,07), στατιστικά μη – σημαντική διαφορά. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ ασθενών με διαλείπουσα χωλότητα ή κρίσιμη ισχαιμία άκρου (HR 0,86, 95%CI 0,74 – 0,99 έναντι HR 0,85, 95%CI 0,69 – 1,05, αντίστοιχα). Συγκρίνοντας τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο, το όφελος από τη διπλή αναστολή των οδών πήξης υπερσχύει. Σε 10.000 ασθενείς, η προσθήκη ριβαροξαμπάνης (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) αποτρέπει 181 πρωτεύοντα επεισόδια ετησίως, με κόστος 29 μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές (Bonaca et al., 2020). Η συμπληρωματική θεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) επιτρέπονταν έως 6 μήνες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Ωστόσο, οι ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη και χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης για περισσότερες από 30 ημέρες παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (Anand et al., 2022).

Συνολικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας για ασθενείς με PAD που έχουν υποβληθεί σε ενδαγγειακή ή χειρουργική επαναγγείωση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, συστήνεται η μακροχρόνια χορήγηση ριβαροξαμπάνης (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ASA (100 mg, μία φορά την ημέρα), με τακτική αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου για πιθανές προσαρμογές της θεραπείας. Εάν κρίνεται απαραίτητη η

προσωρινή προσθήκη κλοπιδογρέλης (75 mg, μία φορά την ημέρα), η διάρκειά της δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ημέρες. Αντίθετα, για ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, προτιμάται είτε η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg, μία φορά την ημέρα) είτε εναλλακτικά η χορήγηση ASA (100 mg, μία φορά την ημέρα), εξασφαλίζοντας έτσι επαρκή προστασία από θρομβωτικά συμβάντα, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών. Στην περίπτωση προσωρινής διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η διάρκεια χρήσης της κλοπιδογρέλης θα πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο δυνατό όσο το δυνατόν (Aboyans et al., 2018; Aboyans et al., 2020; Frank et al., 2019).

3.4 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ο ατομικός κίνδυνος αιμορραγίας, με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, και να διενεργείται αξιολόγηση του ατομικού οφέλους και κινδύνου. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με CAD, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι αυξημένος στους ασθενείς με PAD. Ωστόσο, βαθμολογίες όπως η HAS – BLED δεν έχουν προσαρμοστεί για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με PAD (Aboyans et al., 2020; Frank et al., 2019). Ένα πρόσφατο έγγραφο συναίνεσης καταλήγει στο συμπέρασμα ότι διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με PAD, βάσει διαφορετικών μελετών. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, την αυξημένη ηλικία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, την υπερχοληστεριναμία, το ιστορικό αιμορραγίας (για παράδειγμα, πεπτικό έλκος) και τις ταυτόχρονες θεραπείες, όπως η λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, μη – στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και βήτα – αναστολέων (Aboyans et al., 2020).

4. Συμπεράσματα

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μακροχρόνια αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με συμπτωματική PAD (Nordanstig et al., 2023). Σε ανάλυση μετά τη δοκιμή CAPRIE, διαπιστώθηκε ότι η κλοπιδογρέλη ήταν οριακά ανώτερη από την ασπιρίνη στη μείωση των MACEs σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (CAPRIE Steering Committee, 1996). Πιο πρόσφατα, οι δοκιμές COMPASS και VOYAGER PAD διερεύνησαν τη χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (2,5 mg, δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ασπιρίνη, σε σύγκριση με ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με PAD. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης μειώνει τόσο τα MACEs όσο και τα MALEs, συμπεριλαμβανομένου του μείζονος ακρωτηριασμού, σε άτομα με σταθερή PAD (COMPASS) και σε ασθενείς μετά από επιτυχή επαναγγείωση (VOYAGER) (Bonaca et al., 2020; Eikelboom et al., 2017; Kaplovitch et al., 2021). Ωστόσο, η έλλειψη άμεσης σύγκρισης μεταξύ του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης – ασπιρίνης και της μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη καθιστά δύσκολη την επιλογή του βέλτιστου αντιθρομβωτικού σχήματος. Σε μία μετά – ανάλυση δικτύου που περιλάμβανε ασθενείς με PAD από τις μελέτες CAPRIE και COMPASS, δεν διαπιστώθηκε ανωτερότητα του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης – ασπιρίνης έναντι της κλοπιδογρέλης (Ambler et al., 2021). Επιπλέον, οι δοκιμές COMPASS και VOYAGER απέκλεισαν ασθενείς με σημαντική πολυνοσηρότητα ή αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σύμφωνα με τα δεδομένα από μητρώα, μόλις το 30% των ασθενών με συμπτωματική PAD πληρούν τα κριτήρια για ένταξη σε αυτές τις μελέτες (Larébie et al., 2021).

Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε όλους τους ασθενείς με συμπτωματική PAD πριν από την επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να συνιστάται ως θεραπεία πρώτης – γραμμής για τους περισσότερους ασθενείς με συμπτωματική PAD. Ωστόσο, σε ασθενείς με PAD που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας και υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη μπορεί να αποτελεί κατάλληλη επιλογή (Twine et al., 2023). Αυτές οι συστάσεις πρέπει να εφαρμόζονται με προσοχή και εξατομίκευση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τέλος, πολλοί ασθενείς με συμπτωματική PAD έχουν επιπλέον ενδείξεις για μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία, όπως ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Σε αυτούς, το πρόσθετο

όφελος της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας παραμένει ασαφές, ενώ ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας (Larébie et al., 2021).

4.1. Κατευθυντήριες οδηγίες

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) συστήνεται διαβίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	I	A
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) η συνδυασμένη αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg) και κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως, δεν φαίνεται να υπερτερεί σημαντικά της μονοθεραπείας όσον αφορά στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων, ενώ επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσε να χορηγείται μόνο σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο αιμορραγίας	IIb	C
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) η κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως προτείνεται ως μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθώς φαίνεται να υπερτερεί της ασπιρίνης	IIa	B
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) ο συνδυασμός ασπιρίνης 100mg ημερησίως και ριβαροξαμπάνης 2,5mg δύο φορές την ημέρα προτείνεται έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη (75-150mg), ιδιαίτερα σε εκείνους με ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια ή προηγούμενες επεμβάσεις επαναγγείωσης και ακρωτηριασμούς, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIa	B
Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD (LEAD) (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης <0.9), η διαβίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg) ή κλοπιδογρέλη (75mg) θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο AMI, Stroke και εν γένει αγγειακού θανάτου	IIb	C

Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) και ένδειξη για λήψη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής (ΚΜ, μηχανική προσθετική βαλβίδα ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσος), προτείνεται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής (DOAC ή κουμαρινικό αναλόγω) ως μονοθεραπείας χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα	IIa	B
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD) οι οποίοι λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή (λόγω ΚΜ, μηχανικής προσθετικής βαλβίδας ή φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου), η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού θα μπορούσε να εκτιμηθεί μόνο για εκείνους τους ασθενείς που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο ισχαιμίας και υπάρχει ισχυρή ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνεκτιμώντας πάντοτε τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς	IIb	C
Η σιλοσταζόλη σε δόση 50-100 mg δις ημερησίως αυξάνει την απόσταση βόδισης σε συμπτωματικούς ασθενείς με PAD (LEAD) στο στάδιο της διαλείπουσας χωλότητας και θα μπορούσε να χορηγηθεί επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη)	IIb	B
Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD (LEAD), η προσθήκη των από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών στο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από αυτά, ενώ μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αιμορραγικής επιπλοκής και συστήνεται να αποφεύγεται	III	B
Ασθενείς που παρουσιάζουν ανευρυσματική νόσο της αορτής προτείνεται να λαμβάνουν δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150mg ημερησίως	IIa	C

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΠΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΟΙΧΤΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης, προτείνεται να λαμβάνουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά προτίμηση με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή εναλλακτικά με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου	IIa	B
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης, προτείνεται να λαμβάνουν ως αντιθρομβωτική αγωγή συνδυασμό ριβαροξαμπάνης (2,5 mg δύο φορές ημερησίως) με ασπιρίνη (100 mg ημερησίως), έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, εφ' όσον ο αιμορραγικός τους κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIa	B
Σε ασθενείς με PAD (LEAD) και ένδειξη για λήψη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής (KM, μηχανική προσθετική βαλβίδα ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσος) που υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης προτείνεται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής (DOAC ή κουμαρινικού αναλόγου) ως μονοθεραπείας χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα	IIa	B
Ασθενείς με PAD (LEAD) που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, θα μπορούσαν να λαμβάνουν συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για κάποιο σύντομο διάστημα μετά την επέμβαση (1-6 μήνες), εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIb	C

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΠΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΟΙΧΤΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Σε ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμψεις με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος προτείνεται να χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για 6 μήνες, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIa	B
Σε ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμψεις με φλεβικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος και βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, θα μπορούσαν να χορηγηθούν κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος σε υψηλή δοσολογία αντί της αντικαιμοπεταλιακής αγωγής, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIb	B
Οι ασθενείς που χειρουργούνται με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προτείνεται να λαμβάνουν αντικαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως σε όλη την περι-εγχειρητική περίοδο, την οποία θα συνεχίσουν δια βίου	IIa	C

ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, συστήνεται να λαμβάνουν οποιοδήποτε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά προτίμηση με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή εναλλακτικά με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου	I	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	IIa	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, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	IIa	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	IIa	C
Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προτείνεται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο και δια βίου	IIa	C

Βιβλιογραφία

- Abaraogu UO, Abaraogu OD, Dall PM, et al. Exercise therapy in routine management of peripheral arterial disease and intermittent claudication: a scoping review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2020; 14: 175394472092427
- Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, 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. *Eur Heart J*. 2020;42:4013–24
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 2890–909
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper, and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018;39:763–816
- Ambler GK, Nordanstig J, Behrendt CA, Twine CP. Net work meta-analysis of the benefit of aspirin with rivaroxaban vs. clopidogrel for patients with stable symptomatic lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 62: 654–5.
- Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357:217-27
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391:219–29
- Anand SS, Hiatt W, Dyal L, et al. Low-dose rivaroxaban and aspirin among patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of the COMPASS and VOYAGER trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:e181–9.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. (2002) 324:71–86

Arya S, Khakharia A, Binney ZA, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2018;137:1435–46

B

anning LBD, Visser L, Zeebregts CJ, et al. Transition in frailty state among elderly patients after vascular surgery. *World J Surg* 2020; 44: 3564–72

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008 Oct 16;337:a1840.

Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. CASPAR writing committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52:825–33

Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372:1791–800

Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719–28

Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2P-TIMI 50. *Circulation*. 2013; 127:1522–9

Boyle JR, Atkins ER, Birmpili P et al. A best practice care pathway for peripheral arterial disease. *J Vasc Soc GB Irel* 2022; 1: S1–13

Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:192–201

- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: S1–S109.e33
- Debus ES, Kriston L, Schwaneberg T, et al. Rationale and methods of the IDOMENEO health outcomes of the peripheral arterial disease revascularisation study in the GermanVasc registry. *Vasa*. 2018 Oct;47(6):499-505
- Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: A randomized trial. *Lancet*. 2000;355:346–51
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–30
- Espinola-Klein C, Weißer G, Schmitt V, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Oct 13;9:927645
- Espinola-Klein C. When and how to combine antiplatelet and anticoagulant drugs? *Hämostaseologie*. 2022;42:73–9
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841–8
- Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48:1 79.
- Hess CN, Bonaca MP. Contemporary review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e009584

- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor vs. clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40
- Houghton JS, Nickinson AT, Helm JR et al. Associations of clinical frailty with severity of limb threat and outcomes in chronic limb-threatening ischaemia. *Ann Vasc Surg* 2021; 76: 406–16
- Houghton JSM, Nickinson ATO, Morton AJ et al. Frailty factors and outcomes in vascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 272: 266–76
- Houghton JSM, Saratzis AN, Sayers RD, Haunton VJ. New Horizons in Peripheral Artery Disease. *Age Ageing*. 2024 Jun 1;53(6):afae114
- Houghton JSM. Frailty, Cognitive Impairment, and Chronic Limb-Threatening Ischaemia. University of Leicester, 2022. Thesis
- Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013;127:2307–15
- Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, et al. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2018 Jun 02;20(8):40
- Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 21–9
- Kim HO, Kim W. Elucidation of the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Korean Circ J*. 2018 Sep;48(9):826-827
- Lapébie FX, Aboyans V, Lacroix P et al. Editor's choice external applicability of the COMPASS and VOYAGER-PAD trials on patients with symptomatic lower extremity artery disease in France: the COPART Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 62: 439–49
- Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2256–65

- Lu Y, Cheng Z, Zhao Y et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: a Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 254: 215–27
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
- Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus Aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther*. 2018;25:158–68
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366:1404–13
- Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;67:9–96
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5–67
- Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FGR. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Vasc Med* 2009; 14: 51–61
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843
- Santoro L, Flex A, Nesci A, et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 May;22(10):3160-3165
- Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*. 1998;28:446–57
- Simon F, Oberhuber A, Floros N, et al. Pathophysiology of chronic limb ischemia. *Gefasschirurgie*. 2018;23(Suppl 1):13-18

- Song P, Rudan D, Zhu Y et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1020–30
- Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy– the MIRROR study: a randomized double-blinded clinical trial. *Eur Radiol.* 2012;22:1998–2006
- Tisserand G, Zenati N, Seinturier C, et al. Prevalence and severity of peripheral arterial disease among patient with heel pressure ulcer: a retrospective study of 42 patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2017; 15: 242–6
- Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65: 627–89
- Venermo M, Sprynger M, Desormais I, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1971–84
- Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- I.M.E.Θ.A. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή. Περιφερικές αρτηρίες. 20/06/2025. Διαδίκτυο (διαθέσιμο από) www.imetha.gr.