



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 25ΕΤΙΑ.
ΥΠΑΡΧΕΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ;"**

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΘΕΟΔΩΡΙΔΗ

Ειδικευόμενου Παθολογίας

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, Τμήμα *Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, Τμήμα *Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, Τμήμα *Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κούβελος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, Τμήμα *Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας*, Τμήμα *Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**Antithrombotic treatment in Peripheral Arterial Disease
during the last 25 years. Is there any strong evidence?**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία με τίτλο «Αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο κατά την τελευταία 25ετία. Υπάρχει τεκμηρίωση;» εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» που πραγματοποιείται στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα μου Καθηγητή κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την ανάθεση του θέματος και την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθειά του σε όλα τα στάδια της εργασίας. Τον ευχαριστώ επίσης που μου εμπιστεύθηκε ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα αιχμής στην περιοχή της θρόμβωσης και της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Κωνσταντίνος Θεοδωρίδης

Περίληψη

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) επηρεάζει περισσότερους από 200 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Θεωρείται κλινικά ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και συμβάντα από τα κάτω άκρα και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας. Κατά την τελευταία 25ετία διενεργήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και συντάχθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με ΠΑΝ. Στην παρούσα εργασία, παρατίθενται τα τρέχοντα δεδομένα των σημαντικότερων μελετών, μετα-αναλύσεων και ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με σταθερή ΠΑΝ την τελευταία 25ετία, εστιάζοντας τόσο στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τα συμβάντα από τα κάτω άκρα όσο και στην ασφάλειά τους ως προς τις αιμορραγίες. Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή φαίνεται να έχει περιορισμένη δράση έως και να αντενδείκνυται σε ασθενείς με ασυμπτωματική ΠΑΝ. Αντίθετα, στη συμπτωματική ΠΑΝ η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι αποτελεσματική στη πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων με υπεροχή της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης. Η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι αμφιλεγόμενη στη σταθερή ΠΑΝ. Αν και φαίνεται να έχει όφελος σε σχέση με τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, εντούτοις συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Ο συνδυασμός βαρφαρίνης με αντιαιμοπεταλιακό δεν ελαττώνει το θρομβωτικό κίνδυνο, ενώ αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και αντενδείκνυται. Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού, δηλαδή ριβαροξαμπάνης 2.5mg δυο φορές ημερησίως, με ασπιρίνη αποτελεί επανάσταση στη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στη ΠΑΝ με μεγάλη εφαρμογή στην πολυαγγειακή νόσο. Ελαττώνει τον κίνδυνο των ισχαιμικών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρου αιμορραγίας και συνολικά μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας. Οι διαφορετικές αντιθρομβωτικές θεραπείες στην ΠΑΝ που προαναφέρθηκαν, δεδομένης της ετερογένειας των μελετών και της διαφορετικής αξιολόγησης των δεδομένων τους, αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό να τις χρησιμοποιήσει με το βέλτιστο τρόπο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες θέτοντας τη βάση της σωστής θεραπείας χρήζουν ανανέωσης με νέα δεδομένα. Στόχος του κλινικού ιατρού είναι πάντα η βέλτιστη θεραπευτική αντιθρομβωτική αγωγή στην ΠΑΝ συνδυάζοντας ταυτόχρονα την ελαχιστοποίηση τόσο του θρομβωτικού όσο και του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς.

Λέξεις- Κλειδιά: περιφερική αρτηριακή νόσος, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά, αθηροθρόμβωση

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) affects more than 200 million people worldwide. It is considered as clinically equivalent to coronary artery disease (CAD), it significantly increases the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and major adverse limb events (MALE) and it is a poor predictor of mortality. Over the past 25 years, randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and reviews have been conducted and guidelines have been developed for the optimal antithrombotic therapy in patients with PAD. This paper presents the current data of the most important RCTs, meta-analyses, reviews and guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable PAD over the last 25 years, focusing on the effectiveness of the antithrombotics in MACE and MALE as well as their safety in terms of bleeding. Single antiplatelet therapy (SAPT) appears to have a limited effect and it is contraindicated in patients with asymptomatic PAD. On the contrary, in symptomatic PAD, SAPT is effective in preventing MACE with superiority of clopidogrel versus aspirin. The use of double antiplatelet therapy (DAPT) is controversial in stable PAD. Although DAPT appears to be beneficial over SAPT in reducing MALE and MACE, it is nevertheless associated with an increased risk of major bleeding. The combination of warfarin and antiplatelet agents does not reduce the risk of thrombosis, while it does increase the risk of fatal bleeding and it is contraindicated. The combination of a low dose of anticoagulant, rivaroxaban 2.5mg twice daily, with aspirin is a revolution in the management of antithrombotic treatment in PAD with great application in polyvascular disease. This regimen reduces the risk of ischemic complications (MACE, MALE) without increasing the risk of fatal bleeding and simultaneously it reduces overall mortality. Given the heterogeneity of the studies and the different evaluation of their data, the antithrombotic treatments in PAD mentioned above are a challenge for the clinical physician to use them in the optimal way. The PAD guidelines for setting the right treatment base need to be updated with new data. The goal of the clinician is always to use the optimal therapeutic antithrombotic treatment in PAD while accomplishing the minimization of both the thrombotic and the hemorrhagic risk of the patient.

Key words: peripheral arterial disease, antithrombotic therapy, antiplatelets, anticoagulants, atherothrombosis

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή.....σελ. 1 - 4
1.1	Ορισμός.....σελ. 1
1.2	Επιδημιολογία.....σελ. 1
1.3	Παράγοντες κινδύνου.....σελ. 2
1.5	Κλινική Εικόνα.....σελ. 2
1.6	Διάγνωση.....σελ. 2, 3
1.3	Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και στα κάτω άκρα.....σελ. 3
1.3	Αντιμετώπιση – Αντιθρομβωτική Αγωγή.....σελ. 3, 4
Κεφάλαιο 2	Μεθοδολογία.....σελ. 4 - 6
Κεφάλαιο 3	Αποτελέσματα.....σελ. 6 - 31
3.1	Αντιαμοπεταλιακή Αγωγή.....σελ. 6 - 15
3.2	Αντιπηκτική Αγωγή.....σελ. 16 - 21
3.3	Μετα-αναλύσεις.....σελ. 22 - 26
3.4	Κατευθυντήριες Οδηγίες.....σελ. 26 - 31
Κεφάλαιο 4	Συζήτηση.....σελ. 31 - 35
Βιβλιογραφία.....σελ. 36 - 43	

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Ορισμός

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Arterial Disease - PAD), είναι μια χρόνια επιδεινούμενη σταδιακά νόσος αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας που προκαλεί στενώσεις ή αποφράξεις του αγγειακού αυλού των αρτηριών της περιφερικής κυκλοφορίας.^[1] Ο όρος PAD σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες^[2,3] περιλαμβάνει όλες τις αρτηρίες εκτός των στεφανιαίων αρτηριών, της αορτής και των ενδοκράνιων αρτηριών, ενώ η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία ορίζει την PAD ως περιφερική αρτηριακή νόσο των άνω και των κάτω άκρων.^[3,4] Συχνά η PAD ταυτίζεται με την περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων (Lower Extremity Arterial Disease – LEAD), η οποία αποτελεί και την πλειοψηφία των ασθενών και σε αυτούς αναφέρεται κυρίως ο όρος PAD και στην παρούσα εργασία.

1.2 Επιδημιολογία

Περισσότεροι από 200 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) παγκοσμίως,^[5] συμπεριλαμβανομένου σχεδόν το 15% των ασθενών ηλικίας άνω των 70 ετών.^[6] Στην Ευρώπη περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι υπολογίζονται με PAD, ενώ η επίπτωση της νόσου και σε ηλικίες 40-59 ετών είναι τη τάξης του 2,5% ανά έτος.^[7]

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η PAD συνδέεται με όλους τους μείζονες αθηροσκληρυντικούς παράγοντες κινδύνου. Το κάπνισμα σχετίζεται με 2 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο PAD.^[8] Παρομοίως, ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με μια περίπου 2 έως 4 φορές αύξηση του κινδύνου.^[8] Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την υπέρταση φαίνεται να είναι μικρότερος αλλά υπαρκτός, με αναφερόμενες αναλογίες πιθανότητας από 1,5 έως 2,2.^[9] Η σχέση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και περιφερικής αρτηριακής νόσου φαίνεται να είναι πολύπλευρη. Η υψηλότερη ολική χοληστερόλη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο, ενώ υψηλότερη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) χοληστερόλη συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο.^{[9][10]}

1.4 Παθοφυσιολογία

Οι ασθενείς με PAD παρουσιάζουν ένα φάσμα συμπτωμάτων από τα κάτω άκρα και λειτουργικής εξασθένησης ως αποτέλεσμα τόσο του περιορισμού της ροής αίματος κατά τη διάρκεια της άσκησης όσο και της προοδευτικής βλάβης των μυϊκών κυττάρων γεγονός που οδηγεί στην αναδιαμόρφωση των μυών.^[11] Η στένωση των αρτηριών αποτελεί απότοκο αθηροσκληρωτικής διαδικασίας που περιλαμβάνει πολλούς μηχανισμούς, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, φλεγμονής, ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και θρόμβωσης.^[12] Κατά την ηρεμία, σε παρουσία αιμοδυναμικώς σημαντικής στένωσης, η αγγειακή αντίσταση ελαττώνεται και έτσι διατηρείται η αιμάτωση των μυών της γαστροκνημίας, παρά τη μείωση της συστολικής πίεσης.^[13] Ωστόσο, κατά τη διάρκεια άσκησης, ο μηχανισμός αυτός δεν αυξάνει επαρκώς τη ροή του αίματος σύμφωνα με τις μεταβολικές απαιτήσεις με αποτέλεσμα την ισχαιμία. Η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων κύκλων ισχαιμίας που προκαλείται από την άσκηση, ακολουθούμενη από επανααιμάτωση, οδηγεί σε μη φυσιολογική οξυγόνωση και μεταβολισμό των μυϊκών κυττάρων, οξειδωτικό στρες και ελαττωμένη συσταλτική επίδοση.^[14]

1.5 Κλινική εικόνα

Πρώτο και βασικό κλινικό σύμπτωμα της νόσου είναι η διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή άλγος, κράμπες, κόπωση του πάσχοντος άκρου κατά τη βάδιση (Intermittent Claudication - IC) και ανακούφιση με την ανάπαυση.^[1] Η διαλείπουσα χωλότητα μπορεί προοδευτικά να εξελιχθεί σε πιο βαριά μορφή περιορίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες και να οδηγήσει σε κρίσιμη ισχαιμία του άκρου (Critical Limb Ischemia – CLI) δηλαδή σε άλγος κατά την ανάπαυση ή/και έλκη, γάγγραινα.^[15] Ο κίνδυνος μείζονος ακρωτηριασμού σε περίπτωση CLI είναι μεγάλος. Η PAD εξελίσσεται σε βάθος πενταετίας και το 30% των ασθενών με PAD εμφανίζει προοδευτική επιδείνωση της νόσου, το 5-20% οδηγείται σε κρίσιμη ισχαιμία του άκρου και το 1-5% σε ακρωτηριασμό του άκρου.^[1]

1.6 Διάγνωση

Βασικό διαγνωστικό εργαλείο για την PAD αποτελεί ο σφυρο-βραχιόνιος δείκτης (ankle brachial index – ABI) που ορίζεται ως λόγος της συστολικής πίεσης στις αρτηρίες στο σφυρό προς τη συστολική πίεση στη βραχιόνια αρτηρία. Όταν ο ABI είναι ≤ 0.90 τότε θεωρείται διαγνωστικός για PAD. Σε περίπτωση $ABI \geq 1.40$ λόγω

ελαττωμένης συμπίεστικότητας αρτηριών χρησιμοποιείται ο δακτυλο-βραχιόνιος δείκτης που είναι διαγνωστικός σε τιμές ≤ 0.70 . Ο ABI αποτελεί το αρχικό διαγνωστικό εργαλείο σύμφωνα και με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.^{[2][4][16]}

1.7 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και στα κάτω άκρα

Η PAD αποτελεί μια εκδήλωση της αθηροσκληρυντικής αγγειακής νόσου.^[17] Εκτός από τις τοπικές εκδηλώσεις στα κάτω άκρα, η PAD αποτελεί ισοδύναμο κλινικά της στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease – CAD).^[1] Η αθηροσκληρυντική νόσος πλήττει πολλές αγγειακές κοίτες με αποτέλεσμα ασθενείς με PAD να έχουν υψηλό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αγγειακό θάνατο.^[18] Αποτελεί έναν κακό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας με το σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με PAD να είναι 6 φορές αυξημένος,^[7] ενώ σε αυτούς με CLI το ποσοστό θνησιμότητας μέσα σε ένα έτος είναι της τάξεως του 25%.^[9]

1.8 Αντιμετώπιση – Αντιθρομβωτική Αγωγή

Στόχος της θεραπείας της PAD είναι η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από τα κάτω άκρα, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η μείωση του κινδύνου και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων, καθώς και των συμβάντων των κάτω άκρων.^[17] Προς αυτή την κατεύθυνση γίνεται χρήση μέτρων όπως είναι η διακοπή του καπνίσματος, υγιεινή διατροφή, τακτική άσκηση και απώλεια βάρους και χρήση φαρμάκων όπως αντιπερτασικά, υπολιπιδιαμικά, αντιδιαβητικά και αντιθρομβωτικά.^[2] Ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής δηλαδή της αντιαιμοπεταλιακής και της αντιπηκτικής σε ασθενείς με PAD είναι διπλός. Από τη μία στοχεύει στην ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηρότητας λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή λόγω οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και από την άλλη αποσκοπεί στην πρόληψη επιπλοκών θρομβοεμβολικής φύσης από περιφερικές αρτηρίες. Επιπλέον, χρησιμοποιείται έπειτα από ενδαγγειακή ή χειρουργική επέμβαση περιφερικής επαναγγείωσης για τη διατήρηση της βατότητας των αρτηριών.^[1]

Με βάση κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και μετα-αναλύσεις την τελευταία 25ετία έχουν δημιουργηθεί και οι αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με PAD.^[2] Παρόλα αυτά, το βέλτιστο αντιθρομβωτικό σχήμα για μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με σταθερή PAD παραμένει ασαφές. Μελέτες όπως η CAPRIE^[19] που ανέδειξε την ανωτερότητα της

κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης αλλά και μετα-αναλύσεις^[20] που ανέδειξαν την ανωτερότητα της ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε συμπτωματική PAD εγκαθίδρυσαν τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη συμπτωματική PAD ως αντιθρομβωτική θεραπεία εκλογής. Άλλες μελέτες όπως οι POPADAD^[21] και η AAA^[22] έδειξαν πως η ασυμπτωματική PAD δεν χρήζει αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Μια από τις σημαντικότερες μελέτες των τελευταίων ετών για την PAD και γενικότερα για την αθηροσκλήρυνση, η μελέτη COMPASS,^{[23],[24]} ανέδειξε την διττή φύση της αθηροθρομβωτικής νόσου που απαντά καλύτερα στη χρήση αντιαιμοπεταλιακού και χαμηλής δόσης αντιπηκτικού. Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την έρευνα και την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD την τελευταία 25ετία.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

Μια τυποποιημένη ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην αγγλική γλώσσα πραγματοποιήθηκε στις ιστοσελίδες PubMed, ScienceDirect και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί των παρακάτω λέξεων-κλειδιών στην αγγλική γλώσσα: ‘περιφερική αρτηριακή νόσος’, ‘αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία’, ‘αντιπηκτική αγωγή’, ‘αντιθρομβωτική αγωγή’, ‘ασπιρίνη’, ‘κλοπιδογρέλη’, ‘τικαγρελόρη’, ‘σιλοσταζόλη’, ‘voraparaxar’, ‘απλή/μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή’, ‘διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή’, ‘απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου’, ‘απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι απλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής’, ‘απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής’, ‘αντιπηκτική συν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας’, ‘βαρφαρίνη’, ‘ασενοκουμαρόλη’, ‘νεότερα αντιπηκτικά’, ‘αντι –Χα παράγοντας’, ‘ριβαροξαμπάνη’, ‘περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων’, ‘κατευθυντήριες οδηγίες’, ‘κλινικές μελέτες’, ‘ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας’, ‘μετα-αναλύσεις’.

Η παρούσα εργασία βασίζεται σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και περιέχει μελέτες, ανασκοπήσεις τις βιβλιογραφίας και μετα-αναλύσεις που διεξήχθησαν τα τελευταία 25 χρόνια. Δεν περιλαμβάνει καμία μελέτη με ζώα ή ανθρώπους που πραγματοποιήθηκαν από τον συγγραφέα.

Τα κριτήρια ένταξης στην εργασία ήταν τα ακόλουθα:

- (1) Οι μελέτες αυτής της εργασίας περιλαμβάνουν 14 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomised Control Trials - RCT), 5 Μετα-Αναλύσεις, 50 συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (reviews) με ασθενείς με PAD.
- (2) Στην εργασία περιλαμβάνονται διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD από 3 εταιρίες European Society of Cardiology – European Society for Vascular Surgery (ESC-ESVS), Society for Vascular Surgery (SVS) και American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) καθώς και οι ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την PAD από το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (ΙΜΕΘΑ).
- (3) Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT), οι μετα-αναλύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας δημοσιεύθηκαν μεταξύ Νοεμβρίου 1996 και Νοεμβρίου 2019.
- (4) Στις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκληρωτικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης περιφερικής αρτηριακής νόσου (Peripheral Arterial Disease – PAD), εγκεφαλοαγγειακής νόσου (Cerebrovascular Disease) και στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease – CAD). Αποτελέσματα σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία προέρχονται από υποανάλυση κλινικών δοκιμών ή υποομάδων ασθενών με PAD.
- (5) Η αντιαμοπεταλιακή ή/και αντιπηκτική αγωγή χορηγήθηκε σε ασθενείς με σταθερή PAD είτε συμπτωματική PAD είτε ασυμπτωματική PAD. Με τον όρο σταθερή PAD γίνεται αναφορά σε ασθενείς χωρίς καθόλου ή χωρίς πρόσφατες (6 μήνες) ενδοαγγειακές ή ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναγγείωσης περιφερικών αρτηριών και χωρίς προοδευτικά σημεία κρίσιμης ισχαιμίας των άκρων.
- (6) Οι μελέτες κατέγραψαν αποτελέσματα όπως είναι: i) τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (Major Adverse Cardiovascular Events - MACE) όπου συμπεριλαμβάνονται το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction - AMI), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke) και ο καρδιαγγειακός θάνατος (Cardiovascular death), ii) τα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων (Major Adverse Limb Events) όπου υπάγονται η οξεία ισχαιμία άκρου (Acute Limb Ischaemia - ALI), η χρόνια ισχαιμία άκρου (Chronic Limb Ischaemia - CLI) και ο ακρωτηριασμός κάτω άκρου και iii) οι μείζονες ή απειλητικές για τη ζωή και οι ελάχιστον αιμορραγίες
- (7) Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν για τουλάχιστον 9 μήνες.

(8) Οι RCTs, οι μετα-αναλύσεις και τα reviews περιλαμβάνουν μέγεθος δείγματος τουλάχιστον 246 ασθενών (υποομάδα PRODIGY-PAD) και έως 13.885 ασθενών (μελέτη EUCLID για συμπτωματικούς ασθενείς με PAD)

Εξετάστηκαν αρχικά επισταμένως οι τίτλοι και οι περιλήψεις των άρθρων που ταυτοποιήθηκαν στη βιβλιογραφία ως δυνητικά κατάλληλα για να συμπεριληφθούν στην εργασία. Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε το εκάστοτε άρθρο για να επιβεβαιωθεί η καταλληλότητα του να ενσωματωθεί στο πλαίσιο της εργασίας. 14 δημοσιευμένες μελέτες (RCTs), 5 μετα-αναλύσεις και 50 reviews πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην εργασία και σχετικά δεδομένα και στατιστικές εξήχθησαν από το σύνολο των άρθρων. Οι RCTs συνοψίστηκαν βάσει έτους έκδοσης, είδους αντιθρομβωτικής θεραπείας που χορηγήθηκε και συγκρίθηκε, αριθμό ασθενών και ποσοστό στατιστικά σημαντικών επιδράσεων των αντιθρομβωτικών αγωγών όσον αφορά τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία των μελετών (MACE, MALE) καθώς και την ασφάλεια τους (αιμορραγίες). Στη συνέχεια, οι RCTs κατηγοριοποιήθηκαν στις εξής ομάδες: σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD και απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου και σε ασθενείς με συμπτωματική PAD και απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι απλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συνδυασμού αντιπηκτικής με απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι απλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Οι 5 μετα-αναλύσεις καταγράφηκαν με τα αποτελέσματά τους βάσει αύξοντος έτους έκδοσης και ακολούθησαν οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή PAD.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η μονοθεραπεία με ασπιρίνη έχει γίνει αποδεκτή από καιρό ως πρότυπο της περίθαλψης για ασθενείς με συμπτωματική PAD και είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας για αυτή την πάθηση παγκοσμίως.^{[2],[4],[25]} Αυτό βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στα στοιχεία από τη μετα-ανάλυση Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC), η οποία ανέφερε μια μείωση κατά 23% των σοβαρών αγγειακών επεισοδίων (δηλαδή του καρδιαγγειακού

θανάτου, του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου) σε ασθενείς με PAD υπό αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο χρησιμοποιώντας δεδομένα από 42 τυχαιοποιημένες μελέτες 9214 ασθενών.^[26] Ωστόσο, περισσότεροι από τους μισούς από τους συμμετέχοντες στο πλαίσιο της μετα-ανάλυσης συμπεριλήφθηκαν από μελέτες στις οποίες η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν ήταν η ασπιρίνη, με μια μεγάλη θετική μελέτη της πικτοταμίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 2304 ασθενείς με PAD να αυξάνει ιδιαίτερα τα συνολικά θετικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης.^[27]

Στη συνέχεια, η μελέτη Critical Limb Ischemia Prevention Study (CLIPS) ενίσχυσε την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη στην Ινδία σε έναν πληθυσμό 366 ασθενών με PAD, κυρίως συμπτωματικοί (77,6%), παρουσιάζοντας μείωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο των θανατηφόρων και μη αγγειακών συμβάντων (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή) ή κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρου (6,5% έναντι 15,5%, λόγος κινδύνου (HR): 0,42, CI: 0,21-0,83, $p = 0.01$), αν και με αριθμητικά αυξημένη συχνότητα αιμορραγίας (2,2% έναντι 0,0%, $p = 0,99$).^[28]

Η μετα-ανάλυση των Berger et al. της ασπιρίνης σε ασθενείς με συμπτωματική PAD κατέδειξε μια τάση μείωσης των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), του καρδιαγγειακού θανάτου και της συνολικής θνησιμότητας χωρίς στατιστική σημαντικότητα αλλά μόνο μια σημαντική μείωση στα μη θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.^[20]

Συμπερασματικά, και με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες η ασπιρίνη παραμένει αποτελεσματική στην πρόληψη των MACE σε ασθενείς με συμπτωματική PAD.^{[2],[4],[20]}

Σε αντίθεση, ο ρόλος της ασπιρίνης σε ασθενείς με ασυμπτωματική PAD (χαμηλός κνημο-βραχιόνιος δείκτης (ankle-brachial index ABI) και απουσία συμπτωμάτων) είναι περιορισμένος. Η μελέτη POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) τυχαιοποίησε 1276 ασθενείς με διαβήτη και ασυμπτωματικό $ABI \leq 0,99$ να λαμβάνουν ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο. Δε διαπιστώθηκε διαφορά στον θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή ακρωτηριασμό άνω του αστραγάλου λόγω κρίσιμης ισχαιμίας κάτω άκρου (18,2% έναντι 18,3%, $p = 0,86$).^[21]

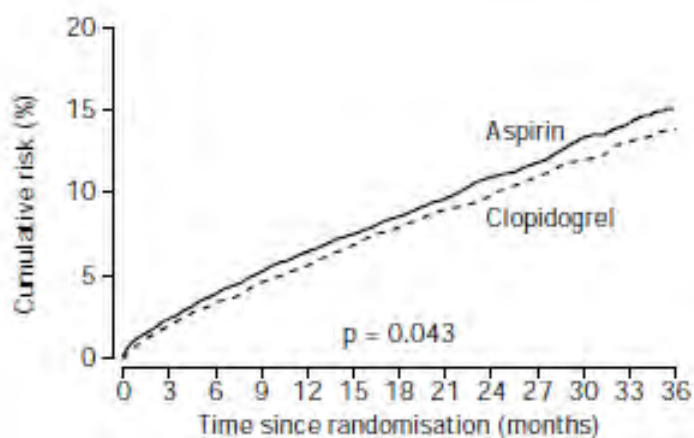
Σε ένα γενικότερο πληθυσμό, η μελέτη AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) τυχαιοποίησε 3350 ασθενείς με $ABI \leq 0,95$ και χωρίς ιστορικό

καρδιαγγειακής νόσου, να λάβουν ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου (13,7% έναντι 13,3%, HR: 1,03, CI: 0,84-1,27). Παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρόσθετα δεδομένα για τη διάκριση των ατόμων αυτών με πολύ μειωμένα επίπεδα ABI σε σύγκριση με τα ήπια μειωμένα, η συνολική έλλειψη αποτελεσματικότητας στο ασυμπτωματική PAD είναι πειστική.^[22]

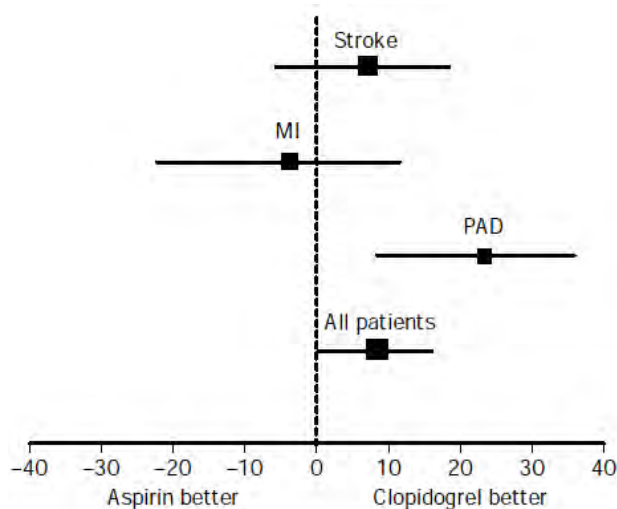
Μελέτη CAPRIE

Με την εμφάνιση εναλλακτικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, αποδεικτικά στοιχεία από κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι η χρήση θειενοπυριδινών, όπως η κλοπιδογρέλη, σε ασθενείς με PAD έχει μεγαλύτερη μείωση σχετικού κινδύνου για μείζον καρδιαγγειακό συμβάν (MACE) σε σύγκριση με την ασπιρίνη.^{[29],[30]} Οι θειενοπυριδίνες λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο από την ασπιρίνη, στοχεύουν επιλεκτικά τον υποδοχέα διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και αναστέλλουν την ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Η τυχαίοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη CAPRIE διερεύνησε την κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με την ασπιρίνη για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε 19.185 ασθενείς με γνωστή, συμπτωματική αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο και πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συμπτωματική PAD.^[30] Συνολικά, η μελέτη έδειξε μείωση της τάξεως του 8,7% (CI: 0,3-16,5%, $p = 0,043$) στα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή στον αγγειακό θάνατο με τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη.^[30] (Σχεδιάγραμμα 1) Στη διάρκεια μιας περιόδου περίπου 2 ετών η απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν της τάξεως του 1,9% (95% CI: 0,6-3,2%).^[11] Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα προέκυψε σε μεγάλο βαθμό λόγω της υποομάδας των ασθενών με PAD. Συγκεκριμένα, η υποομάδα των 6452 ασθενών με συμπτωματική PAD στα κατώτερα άκρα κατέδειξε μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) κατά 23,8% (95% CI: 8,9-36,2%, $p = 0,0028$) μετά από θεραπεία με κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με την ασπιρίνη και ήταν η μόνη υποομάδα των αγγειακών ασθενών όπου η κλοπιδογρέλη είχε στατιστικά σημαντική ισχύ.^[30] (Σχεδιάγραμμα 2) Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία όσον αφορά στα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τους αγγειακούς θανάτους ή τους ακρωτηριασμούς στη συνολική μελέτη (HR:7,6%, CI: 0,8-15,3, $p = 0,076$), ενώ τα περιστατικά οξείας ισχαιμίας των

άκρων δεν συλλέχθηκαν.^[30] Η επίπτωση της σοβαρής γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξήθηκε ελάχιστα σε όσους έλαβαν ασπιρίνη (0,71% έναντι 0,49%, $p < 0,05$) και αυτή η αύξηση ήταν παρόμοια εντός της ομάδας ασθενών με PAD χωρίς όμως να παρουσιαστούν διαφορές ως προς την ασφάλεια των φαρμάκων.^[30] Τα παραπάνω δεδομένα της μελέτης χρειάζεται να ερμηνευθούν με προσοχή, καθώς από την αρχή της η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί, ούτε διέθετε την κατάλληλη στατιστική ισχύ για να διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας σε κάθε μια από τις υπο-ομάδες των ασθενών.^[1] Όσον αφορά στην ασπιρίνη και τη δόση εκλογής της, η δόση 75-150 mg ημερησίως πρέπει να θεωρείται η κατάλληλη καθώς φάνηκε σε μελέτες που έγινε σύγκριση διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων με τη χρήση ασπιρίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ότι οι δόσεις ασπιρίνης 75-150 mg είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα με πιο υψηλές δοσολογίες (όπως η δοσολογία 325 mg που χρησιμοποιείται στη μελέτη CAPRIE), ενώ προκάλεσαν μικρότερο ποσοστό επιπλοκών από το γαστρεντερικό.^[20]



Σχεδιάγραμμα 1. Συνολικός κίνδυνος (cumulative risk %) αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή αγγειακού θανάτου.^[30]



Σχεδιάγραμμα 2. Σχετικός κίνδυνος μείωσης (relative-risk reduction%) και 95% όρια εμπιστοσύνης (95% confidence interval, CI) ανά υποομάδα ασθενείας.^[30]

Μελέτη EUCLID

Πιο πρόσφατα, η μελέτη EUCLID που διεξήχθη σε 13.885 ασθενείς με συμπτωματική PAD κάτω άκρων συνέκρινε δύο διαφορετικούς θειενοπυριδινικούς παράγοντες, την τικαγρελόρη και την κλοπιδογρέλη. Δε φάνηκε σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο δηλαδή στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και συγκεκριμένα όσον αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προέκυψε σε 751 από τους 6930 ασθενείς (10,8%) στο γκρουπ της τικαγρελόρης και σε 740 από τους 6955 ασθενείς (10,6%) στο γκρουπ της κλοπιδογρέλης (HR: 1,02, 95% CI: 0.92 to 1.13, $p = 0.65$). Σχετικά με τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία που περιλαμβάνουν και τα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων (MALE) δε φάνηκε διαφορά ανάμεσα στα δυο γκρουπ ασθενών. Συγκεκριμένα, κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρων με απαραίτητη νοσηλεία στο νοσοκομείο κρίθηκε αναγκαία σε 117 ασθενείς (1,7%) υπό τικαγρελόρη έναντι 115 ασθενών (1,7%) υπό κλοπιδογρέλη (HR: 1,03, 95% CI: 0.79 to 1.33, $P = 0.85$). Αναφορικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας, οι μείζονες αιμορραγίες (Thrombolysis in Myocardial Infarction - TIMI major bleeding) ήταν παρόμοιες στα δυο γκρουπ ασθενών με 113 ασθενείς (1,6%) υπό τικαγρελόρη και 109 ασθενείς (1,6%) υπό κλοπιδογρέλη (HR: 1,10, 95% CI: 0.84 to 1.43, $P = 0.49$). Συμπερασματικά, από τη μελέτη EUCLID φάνηκε ότι σε ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο, η τικαγρελόρη δεν ήταν ανώτερη από την κλοπιδογρέλη στη μείωση του καρδιαγγειακών συμβάντων, ενώ κάθε φάρμακο

συσχετίστηκε με παρόμοια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας. Ωστόσο, η τικαγρελόρη διακόπηκε συχνότερα από το κλοπιδογρέλη εξαιτίας της εμφάνισης παρενεργειών του φαρμάκου (κυρίως δύσπνοιας και ελάσσονας αιμορραγίας).^[31]

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Το όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) με θειενοπυριδίνη που προστέθηκε στην ασπιρίνη έχει εδραιωθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μετά τη μελέτη CURE που έδειξε ότι η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου (9,3% έναντι 11,4%, HR: 0,80, CI: 0,72-0,90, $p < 0,001$) σε 12.562 ασθενείς με non STEMI οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.^[32] Η συγκεκριμένη κλινική μελέτη πρωτοπόρησε στη χρήση της DAPT σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο δε διερεύνησε τις επιδράσεις της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT) σε ασθενείς με συνυπάρχουσα PAD. Μετά τη μελέτη REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health)^{[33],[34]} στην οποία φάνηκε ότι 3 στους 5 ασθενείς με PAD πάσχουν ταυτόχρονα και από στεφανιαία νόσο (Coronary Artery Disease, CAD) και/ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο και με βάση αυτή επακόλουθων στατιστικών αναλύσεων^{[35],[36]} φάνηκε ότι η αθηροσκλήρυνση είναι μια νόσος που επηρεάζει πολλές αγγειακές κοίτες. Αποτέλεσμα αυτών ήταν η μελέτη των ασθενών με παλαιότερη στεφανιαία νόσο και ταυτόχρονα PAD να αυξήσει το ενδιαφέρον για τις επόμενες δεκαετίες.

Μελέτη CHARISMA

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης έχει δοκιμαστεί στη συνέχεια σε ασθενείς με χρόνια σταθερή αγγειακή νόσο σε πολλαπλές αγγειακές κοίτες.^[37] Η μελέτη CHARISMA τυχαιοποίησε 15603 ασθενείς με τους 7802 από αυτούς να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης (75 – 162 mg/ημέρα) και οι 7801 να λάβουν χαμηλή δόση ασπιρίνης και εικονικό φάρμακο με μέσο ‘follow-up’ 28 μηνών. Πρόκειται για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικών επεισοδίων είτε λόγω τεκμηριωμένης συμπτωματικής αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου είτε λόγω πολλαπλών αθηροεμβολικών παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη συνολικά δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, δηλαδή στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE (534 ασθενείς - 6.8% έναντι 573 ασθενών - 7.3%,

HR: 0.93, 95% CI: 0.83-1.05, $p = 0.22$) ή στη σοβαρή αιμορραγία (1.7% έναντι 1.3%, HR: 1.25, 95% CI: 0.97–1.61, $p = 0.09$) Όσον αφορά στα ποσοστά των ασθενών με μέτρια αιμορραγία η προσθήκη της κλοπιδογρέλης συνδέθηκε με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας (164 ασθενείς – 2.1% έναντι 101 ασθενών – 1.3%, HR: 1.62, 95% CI: 1.27-2.08, $p < 0.001$). Φάνηκε επίσης ότι οι συμπτωματικοί ασθενείς (12.153) είχαν στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά MACE στην ομάδα DAPT συγκριτικά με την ασπιρίνη μόνη της (6,9% έναντι 7,9%, HR: 0,88, CI : 0,77-0,998, $p < 0,05$).^[37]

Στην υποομάδα των 3096 ασθενών με CHARISMA που συμπεριελήφθησαν με τεκμηριωμένη PAD, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δεν έδειξε σημαντική μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE (7,6% έναντι 8,9% , HR: 0,85, 95% CI: 0,66-1,08, $p = 0,183$).^[33] Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με PAD που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχαν στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR: 0,63, CI : 0,42-0,96, $p = 0,03$) καθώς και νοσηλείας για ισχαιμικά επεισόδια (HR: 0,81, CI: 0,68-0,95, $p = 0,01$) σε σύγκριση με το γκρουπ ασθενών που έλαβαν μόνο ασπιρίνη, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς είναι δευτερεύοντα τελικά καταληκτικά σημεία σε μια συνολική ουδέτερη δοκιμή.^[33] Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυξάνουν την πιθανότητα, αλλά δεν αποδεικνύουν ότι η DAPT είναι ανώτερη από τη SAPT σε ασθενείς με αγγειακή νόσο.^[33]

Μελέτες TRA 2°P-TIMI 50 και TRACER

Το Voraparaxar είναι ένας νέος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, ο οποίος αποκλείει τον ενεργοποιημένο από πρωτεάση υποδοχέα 1 (PAR-1) στην κυτταρική επιφάνεια των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της θρομβίνης και τη θρόμβωση. Η μελέτη TRA 2°P-TIMI 50 τυχαιοποίησε 26.449 ασθενείς με ιστορικό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συμπτωματική PAD, σε voraparaxar και σε εικονικό φάρμακο, με ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών να λαμβάνει ταυτόχρονα μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (που χορηγήθηκε σε 93,5% των ασθενών) και θειενοπυριδίνη (που χορηγήθηκε σε 58,0% των ασθενών).^{[38],[39]} Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου διέκοψαν το voraparaxar

μετά από ένα μέσο διάστημα 2 ετών παρακολούθησης εξαιτίας της αύξησης του ποσοστού ενδοκρανιακής αιμορραγίας (2,5% έναντι 1,0%, $p < 0,001$) στην ομάδα του νογραφαχαρ χωρίς βελτίωση του ποσοστού καρδιαγγειακού θανάτου, οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (13.0% vs 11.7%, $p = 0.75$).^{[38],[39]} Μεταξύ των ασθενών με CAD και PAD που παρέμειναν στη συνολική μελέτη, το νογραφαχαρ απέδωσε σημαντική μείωση των MACE (9.3% vs 10.5%, HR: 0.87, CI: 0.80–0.94, $p < 0.001$) αλλά με αυτό αυξήθηκε η μέτρια έως σοβαρή αιμορραγία κατά GUSTO (Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries) (4.2% έναντι 2,5%, HR: 1,66, CI: 1,43-1,93, $p < 0,001$).^[39] Στην υπο-ομάδα ασθενών με PAD που περιλάμβανε 3787 ασθενείς προσθέτοντας το νογραφαχαρ σε έναν δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, δηλαδή στην ασπιρίνη (88%), σε θειενοπυριδίνη (37%) ή και στα δύο (29%), είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο για οξεία ισχαιμία των άκρων (2,3% έναντι 3,9% · HR: 0,58, 95% CI: 0,39-0,86, $p = 0,006$) και επαναγγείωση περιφερικής αρτηρίας (18,4% έναντι 22,2%, HR: 0,84, CI: 0,73-0,97, $p = 0,017$).^[39] Ωστόσο δε φαίνεται να μειώνεται τα ποσοστά των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE (11,3% έναντι 11,9%, HR: 0,94, 95% CI: 0,78-1,14, $p = 0,53$) και συσχετίστηκε με αύξηση της μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας κατά GUSTO (7,4% έναντι 4,5%, HR: 1.62, CI: 1.21-2.18, $p = 0.001$).^[39] Στη μελέτη TRACER επίσης ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του νογραφαχαρ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.^[40] Δεν υπήρξε μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE στη συνολική μελέτη (18,5% για το νογραφαχαρ έναντι 19,9% για το εικονικό φάρμακο, HR: 0,92, 95% CI: 0,85 έως 1,01, $p = 0.07$) και στην υποομάδα PAD των 936 ασθενών (33,8% το νογραφαχαρ έναντι 36,1% για το εικονικό φάρμακο, HR: 0,85, 95% CI: 0,64 έως 1,13).^[40] Επιπλέον, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις περιφερικές επεμβάσεις επαναγγείωσης και ακρωτηριασμούς κάτω άκρων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος στη συνολική μελέτη και στην υποομάδα PAD.^[40] Επομένως, το νογραφαχαρ ενδεχομένως να έχει οφέλη όσον αφορά την πρόληψη

συμβάντων ισχαιμίας κάτω άκρων, αλλά φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας και δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική.

Μελέτες PLATO και PEGASUS-TIMI 54 (υποομάδα PAD)

Η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε συγχορήγηση με ασπιρίνη εξετάστηκε στη μελέτη PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes)^{[41],[42]} και στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis In Myocardial Infarction 54).^{[43],[44],[45]} Η μελέτη PLATO έδειξε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE με το συνδυασμό τικαγρελόρης και ασπιρίνης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (9,8% έναντι 11,7% αντίστοιχα, HR: 0,84, 95% CI: 0,77-0,92).^[41] Σε μια ανάλυση υποομάδων 1.144 ασθενών με PAD από τη μελέτη PLATO, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE ήταν αριθμητικά χαμηλότερα με την τικαγρελόρη συν ασπιρίνη, αλλά αυτή η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (18,0% για την τικαγρελόρη συν ασπιρίνη έναντι 20,6% για την κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη, HR: 0,85, 95 % CI: 0,64 έως 1,11), ίσως λόγω έλλειψης στατιστικής ισχύος.^[42] Η μελέτη PEGASUS-TIMI 54 συνέκρινε την τικαγρελόρη συν ασπιρίνη μόνο με ασπιρίνη σε ασθενείς με προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαπίστωσε ότι η τικαγρελόρη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE σε δόσεις 90 mg (HR: 0,85, 95% CI: 0,75 έως 0,96) και 60 mg (HR: 0,84, 95% CI: 0,74 έως 0,95) δύο φορές ημερησίως.^[44] Σε μία ανάλυση υποομάδων των 1.143 ασθενών με PAD, το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE ήταν μικρότερο ιδιαίτερα στο γκρουπ των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ασπιρίνη (14,1% έναντι 19,3% για την ασπιρίνη, HR: 0,69, 95% CI: 0,47-0,99) όπως μικρότερο σε αυτήν την κατηγορία ήταν και το ποσοστό των μείζονων συμβάντων από τα κάτω άκρα MACE (0,46% έναντι 0,71% για την ασπιρίνη, HR: 0,65, 95% CI: 0,44 έως 0,95) στα 3 έτη.^[45] Ωστόσο, η συνολική μελέτη έδειξε 2 έως 3 φορές

υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) στην ομάδα της τικαγρελόρης, η οποία δεν είχε στατιστική σημασία στην υποομάδα PAD.^[45]

Μελέτες PRODIGY και DAPT (υποομάδα PAD)

Υποανάλυσεις των ασθενών με PAD από 2 μελέτες για τα στεφανιαία αγγεία παρέχουν δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και είναι οι εξής: η PRODIGY (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study)^{[46][47]} και η DAPT (Dual Antiplatelet Therapy).^{[48],[49]} Και οι δύο μελέτες συνέκριναν τη μακρά έναντι της σύντομης διάρκειας της διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στα στεφανιαία αγγεία. Μεταξύ του συνολικού πληθυσμού των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη δοκιμή PRODIGY, η κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη για 24 έναντι 6 μηνών δεν μείωσε σημαντικά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE (10,1% έναντι 10,0%, αντίστοιχα, HR: 0,98, 95% CI: 0,74 έως 1,29), και αύξησε την αιμορραγία κατά 2 φορές.^[47] Ωστόσο, μια ανάλυση υποομάδων από τη μελέτη PRODIGY πρότεινε ένα πλεονέκτημα της παρατεταμένης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με PAD, στους οποίους παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των MACE (16,1% έναντι 27,3% για 6 μήνες, HR: 0,54, 95% CI: 0,31 έως 0,95).^[48] Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης DAPT έδειξαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων MACE με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία όταν χορηγήθηκε για 30 έναντι 12 μηνών στη συνολική μελέτη (4,3% έναντι 5,9% αντίστοιχα, HR: 0,71, 95% CI: 0,59 έως 0,85),^[48] και έναν αριθμητικά χαμηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου στην υποομάδα PAD που δεν είχε όμως στατιστική σημασία (4,7% έναντι 7,3% αντιστοίχως, HR: 0,63, 95% CI: 0,32 έως 1,22).^[49] Ο κίνδυνος μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά υψηλότερος με την παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στη συνολική μελέτη και αριθμητικά υψηλότερη στην υποομάδα PAD.^{[46],[47],[48],[49]}

3.2 Αντιπηκτικά

Χτίζοντας πάνω στην παρατήρηση ότι η αντιπηκτική αγωγή χρησίμευε ως πρόληψη στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο,^[50] τα από του στόματος αντιπηκτικά σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο.

Μελέτη WAVE

Συγκεκριμένα, στη μελέτη WAVE όπου τυχαιοποιήθηκαν 2161 ασθενείς με σταθερή PAD φάνηκε ότι ο συνδυασμός αντιπηκτικού (βαρφαρίνη) με στόχο INR 2-3 σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε σύγκριση με απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε μείωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (12.2% vs 13.3%, $p = 0.48$) ή τη σοβαρή ισχαιμία οδηγώντας σε παρέμβαση στα στεφανιαία ή περιφερικά αγγεία (3.9% vs 4.1%, $p = 0.86$).^[51] Βασικό συμπέρασμα της μελέτης WAVE ήταν το γεγονός ότι ο συνδυασμός αντιπηκτικού (βαρφαρίνης) με αντιαιμοπεταλιακό σχετίστηκε με σημαντικά περισσότερες απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες από την απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (relative risk (RR): 3.41, CI: 1.84–6.35, $p < 0.001$).^[51]

Μελέτη COMPASS

Μετά από επιτυχίες στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, κολπικής μαρμαρυγής και οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants, DOACs), που στοχεύουν σε ένα μόνο παράγοντα στον καταρράκτη της πήξης, εξετάστηκαν σε ασθενείς με PAD.^[52]

Η μελέτη COMPASS που συμπεριέλαβε 27395 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο, τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη 100mg μια φορά ημερησίως, τη δεύτερη να λαμβάνουν μόνο ριβαροξαμπάνη 5mg δυο φορές ημερησίως και την τρίτη να λαμβάνουν συνδυασμό ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δυο φορές ημερησίως με ασπιρίνη 100mg μια φορά ημερησίως.^[23] Το τελευταίο δοσολογικό σχήμα βασίστηκε στη δοκιμή ATLAS-2, εξετάζοντας την προσθήκη μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.^[52]

Το σκεπτικό ήταν ότι αυτή η διπλή οδός αναστολής που σταματά τόσο την ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων μέσω της ασπιρίνης και ταυτόχρονα στοχεύει στη μείωση της δημιουργίας θρομβίνης μέσω χαμηλής δόσης

ριβαροξαμπάνης, θα είχε πιθανώς πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στη ελάττωση των δευτερευόντων καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων.^[23]

Το κύριο αποτέλεσμα ήταν ένας συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή OEM.

Η μελέτη COMPASS τερματίστηκε πρόωρα μετά από ένα μέσο ‘follow-up’ 23 μηνών, καθώς φάνηκε εμφανές όφελος με τη διπλή θεραπευτική αγωγή. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης σημείωσε μια σημαντική μείωση της τάξεως του 24% στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) (288 ασθενείς (3.1%) με διπλή αγωγή έναντι 170 ασθενών (1.9%) με ασπιρίνη), (HR, 0.76, CI 0.66–0.86, $p < 0.001$) και μια μείωση κατά 18% στη συνολική θνητότητα (313 θάνατοι (3.4%) σε ασθενείς υπό διπλή αγωγή έναντι 378 θανάτων (4.1%) ασθενών υπό ασπιρίνη), (HR 0.82, CI 0.71–0.96, $p = 0.01$) σε σύγκριση με τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη.^[23]

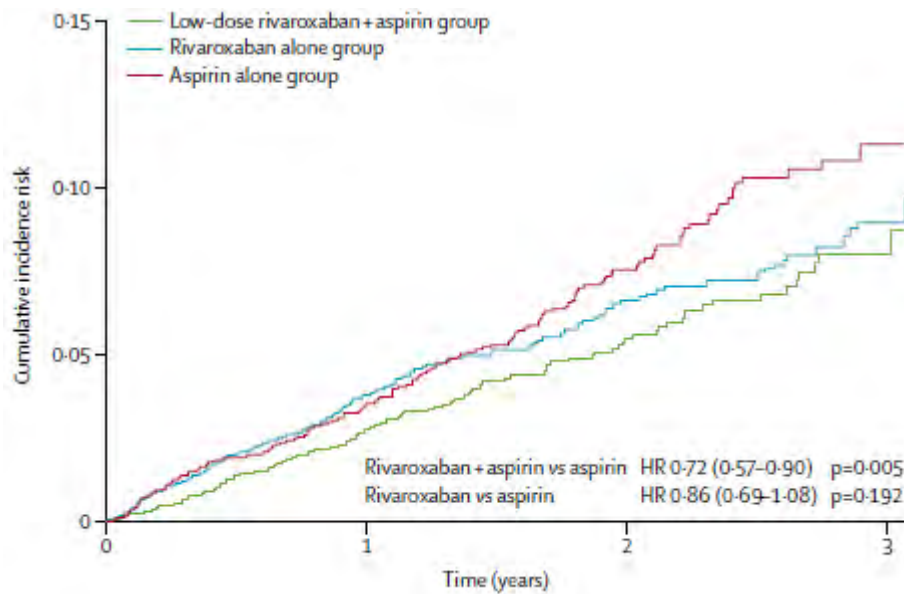
Εντυπωσιακά είναι και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την προκαθορισμένη μεγάλη υποομάδα ασθενών της COMPASS με περιφερική αρτηριακή νόσο που περιλαμβάνει 7470 ασθενείς. Ο συνδυασμός των 2.5 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές ημερησίως με ασπιρίνη μείωσαν τόσο το σκέλος των μείζονων καρδιαγγειακών (MACE) που αφορούσε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατά 28% (HR 0.72, CI 0.57–0.90, $p = 0.005$) (Σχεδιάγραμμα 3), όσο και το σκέλος μείζονων συμβάντων των κάτω άκρων (MALE) που αφορούσε οξεία ισχαιμία των κάτω άκρων, τη χρόνια ισχαιμία των κάτω άκρων, περιλαμβάνοντας και την ισχαιμία των άκρων που οδηγούσε στον ακρωτηριασμό, κατά 46% (HR 0.54, CI 0.35–0.84, $p = 0.005$). (Σχεδιάγραμμα 4) Όπως ήταν αναμενόμενο, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού (ριβαροξαμπάνης) με αντιαιμοπεταλιακό (ασπιρίνη) είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 61% στις μείζονες αιμορραγίες (HR 1.61, CI 1.12–2.31, $p = 0.009$) σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) για τον ορισμό της μείζονας αιμορραγίας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στις θανατηφόρες αιμορραγίες ή στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κρίσιμων οργάνων (π.χ. ενδοκράνιες αιμορραγίες). Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα από τη μελέτη όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE), τα μείζοντα συμβάντα των κάτω άκρων (MALE) και τις θανατηφόρες αιμορραγίες ή

τις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κρίσιμων οργάνων, το καταληκτικό κλινικό όφελος παρέμεινε υπέρ της διπλής αγωγής με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης (HR 0.72, CI 0.59–0.87, $p = 0.008$), αναγνωρίζοντας ταυτόχρονα ότι οι ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη.^{[24],[53],[54]}

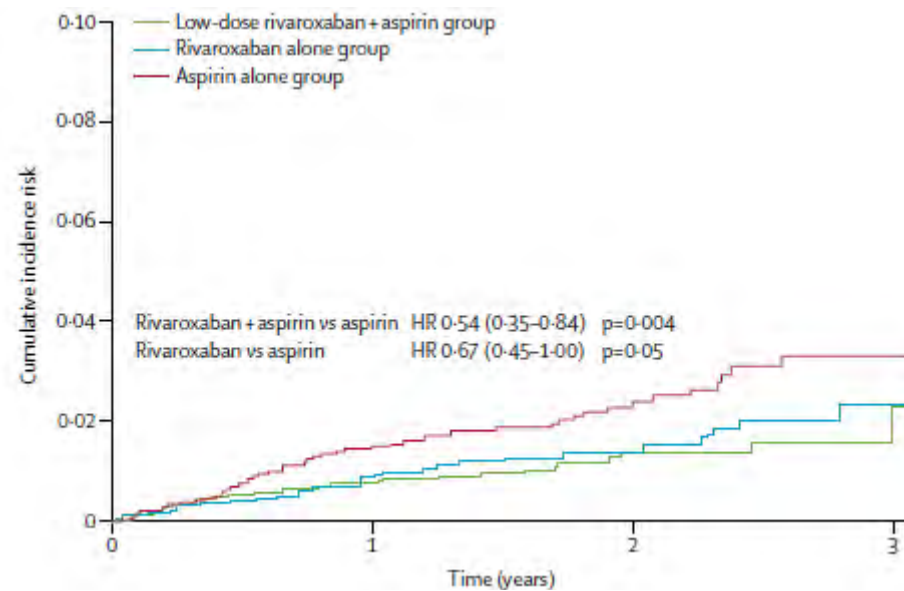
Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δύο φορές την ημέρα αποτελεί τη μόνη αντιθρομβωτική επιλογή μέχρι σήμερα που έδειξε βέβαιη μείωση τόσο της θνητότητας, όσο και ταυτόχρονα των επιπλοκών από καρδιαγγειακό και κάτω άκρα συγκρινόμενος με την ασπιρίνη.^[55]

Ένα ακόμη συμπέρασμα της μελέτης COMPASS είναι το γεγονός ότι σε περίπτωση που συμβεί ένα μείζον συμβάν από τα κάτω άκρα (MALE), ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού (ριβαροξαμπάνης) με ασπιρίνη έδειξε ότι υπερέχει και μειώνει τη σοβαρότητα του συμβάντος βελτιώνοντας την πρόγνωση μετά από αυτό σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν μόνο ασπιρίνη.^[55]

Στη μελέτη COMPASS η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 5mg b.i.d. έδειξε μόνο σημαντική μείωση στα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων σε ασθενείς με ΠΑΝ (HR 0.63, CI 0.41–0.96, $p = 0.03$) χωρίς όμως μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) (HR 0.86, CI 0.69–1.08, $p = 0.19$) (Σχεδιάγραμμα 3) και σχετίστηκε παρόμοια με αυξημένο κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας (HR 1.68, 95% CI 1.17–2.40, $p = 0.004$).^[24] Στη συνολική μελέτη COMPASS, η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 5mg δυο φορές την ημέρα αύξησε τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας (HR 1.80, CI 1.09–2.96, $p = 0.02$).^[23] Στους ασθενείς με ΠΑΝ, η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν έδειξε κλινικό όφελος όσον αφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE), στα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων (MALE) και στον κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας (HR 0.89, CI 0.74–1.07, $p = 0.23$)^[24] και για αυτό το λόγο δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται έναντι της διπλής θεραπείας με ασπιρίνη και χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης για την αγγειακή προστασία των ασθενών με ΠΑΝ.



Σχεδιάγραμμα 3. Συνολική επίπτωση ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο.^[24]



Σχεδιάγραμμα 4. Συνολική επίπτωση ως προς τα MALE συμπεριλαμβανομένων και των μείζονων ακρωτηριασμών κάτω άκρων.^[24]

Και οι δύο θεραπείες με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η διπλή θεραπεία με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη παρουσιάζουν οφέλη.^[55]

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή φαίνεται ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με ΠΑΝ και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο^{[41],[42]} ή διενέργεια αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία^{[48],[49]} πιθανώς λόγω του γεγονότος ότι η ισορροπία του κινδύνου εμφάνισης συμβάντος από τα στεφανιαία και τα κάτω άκρα προσωρινά αλλάζει αμέσως μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Από την άλλη, ο

συνδυασμός ασπιρίνης με ριβαροξαμπάνη 2.5mg δυο φορές την ημέρα παραμένει η μόνη αντιθρομβωτική αγωγή που έχει δείξει μείωση τόσο των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων όσο και των μείζονων συμβάντων από τα κάτω άκρα σε πληθυσμό με χρόνια σταθερή ΠΑΝ και σχετίζεται με ανεκτό αιμορραγικό προφίλ.^[55]

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται συνοπτικά βασικά δεδομένα από τις σημαντικότερες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με PAD. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1.

Κλινική μελέτη	Μέγεθος δείγματος	Θεραπεία	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
CAPRIE	6452 (υποομάδα PAD)	Κλοπιδογρέλη 75mg έναντι Ασπιρίνης 325mg	MACE: RR: 0.76 (0.64–0.91), $p = 0.003$	Η κλοπιδογρέλη πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη στα MACE στη συμπτωματική PAD
EUCLID	13885	Τικαγρελόρη 90mg x2 έναντι Κλοπιδογρέλης 75mg	MACE: HR: 1.02 (0.92–1.13), $p = 0.65$ MALE: HR: 1.03 (0.79–1.33), $p = 0.85$ Μείζονα αιμορραγία: HR: 1.10 (0.84–1.43), $p = 0.49$	Η τικαγρελόρη δεν ήταν ανώτερη από την κλοπιδογρέλη στη μείωση των MACE, MALE με παρόμοια ποσοστά αιμορραγιών στη συμπτωματική PAD
CHARISMA	3096 (υποομάδα PAD)	Κλοπιδογρέλη 75mg και Ασπιρίνη έναντι Ασπιρίνης	MACE: HR: 0.85 (0.66–1.08), $p = 0.18$ MALE: 3.8% vs 5.1%; $p = 0.07$ Μείζονα αιμορραγία: HR: 0.97 (0.56–1.66), $p = 0.90$ Ελάσσονα αιμορραγία: HR: 1.62 (1.27–2.08), $p < 0.001$	Όχι στατιστικά σημαντική μείωση σε MACE και MALE με τη DAPT, με υψηλότερο κίνδυνο για μέτρια αιμορραγία

TRA2_P-TIMI 50	3787 (υποομάδα PAD)	Vorapaxar+ Ασπιρίνη/ Κλοπιδογρέλη έναντι Ασπιρίνης/ Κλοπιδογρέλης	MACE: HR: 0.94 (0.78–1.14), $p = 0.53$ MALE: HR: 0.58 (0.39–0.86), $p = 0.006$ Μέτρια /σοβαρή αιμορραγία: HR: 1.62 (1.21–2.18), $p = 0.001$	Δεν υπήρξε διαφορά στα MACE, μείωση στα MALE με αύξηση της αιμορραγίας στο vorapaxar σε συμπτωματική PAD
WAVE	2161	VKA+ αντιαιμοπεταλιακ ό έναντι αντιαιμοπεταλιακ ού	MACE: HR: 0.92 (0.73–1.16), $p = 0.48$ MALE: HR: 0.96 (0.63–1.47), $p = 0.86$ Θανατηφόρα αιμορραγία: RR: 3.41 (1.84–6.35), $p < 0.001$	Ο συνδυασμός ανταγωνιστή βιταμίνης Κ με αντιαιμοπεταλιακό σε σχέση με αντιαιμοπεταλιακό δε μείωσε MACE, MALE αλλά αύξησε τις θανατηφόρες αιμορραγίες
COMPASS	7470 (υποομάδα PAD)	1° σκέλος: Rivaroxaban 2.5mg x2 + Ασπιρίνη έναντι Ασπιρίνης	MACE: HR: 0.72 (0.57–0.90), $p = 0.005$ MALE: HR: 0.54 (0.35–0.84), $p = 0.005$ Μείζονα αιμορραγία: HR: 1.61 (1.12–2.31), $p = 0.009$	Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης rivaroxaban με ασπιρίνη ήταν ανώτερος σε σχέση με την ασπιρίνη μειώνοντας τα MACE, MALE, αυξάνοντας τις μείζονες αιμορραγίες αλλά όχι τις θανατηφόρες με καταληκτικό καθαρό όφελος υπέρ της διπλής αγωγής (HR 0.72, CI 0.59–0.87, $p = 0.008$)
		2° σκέλος: Rivaroxaban 5mg x2 έναντι Ασπιρίνης	MACE: HR: 0.86 (0.69–1.08), $p = 0.19$ MALE: HR: 0.63 (0.41–0.96), $p = 0.03$ Μείζονα αιμορραγία: HR: 1.68 (1.17–2.40), $p = 0.004$	Η μονοθεραπεία με rivaroxaban δεν μείωσε τα MACE, αλλά μόνο τα MALE, ενώ αύξησε και τις μείζονες αλλά και τις ενδοκράνιες αιμορραγίες

3.3 Μετα-αναλύσεις

Ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με PAD είναι σημαντικός. Μειώνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεως ιδιαίτερα με τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στόχος είναι η μείωση των οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων και συνολικά της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διενεργήθηκε το 2002 (Antithrombotic Trialists' Collaboration - ATC) και εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια, φάνηκε ότι ο συνολικός κίνδυνος οποιουδήποτε σοβαρού αγγειακού συμβάντος μειώθηκε κατά 25%, ενώ τα μη θανατηφόρα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου μειώθηκαν κατά 35% και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 25% και η αγγειακή θνησιμότητα κατά 15%.^[26] Στη μετα-ανάλυση 42 μελετών και 9214 ασθενών με PAD τα σοβαρά αγγειακά συμβάντα μειώθηκαν κατά 23% κάτι που ήταν παρόμοιο σε ασθενείς που έπασχαν από διαλείπουσα χωλότητα όσο και σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επαναγγείωση τόσο με διαδερμική αγγειοπλαστική όσο και με περιφερική αρτηριακή παράκαμψη.^[26] Αξίζει να σημειωθεί οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση διενεργήθηκαν πάνω από 20 χρόνια πριν και μελετήθηκαν διαφορετικοί αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες επιπροσθέτα της ασπιρίνης. Οι περισσότεροι από τους μισούς που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν από μελέτες όπου η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν ήταν η ασπιρίνη, ενώ μια μεγάλη θετική μελέτη της πικοταμίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 2304 ασθενείς με PAD^[27] φάνηκε πως αύξησε ιδιαίτερα τα συνολικά θετικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης.

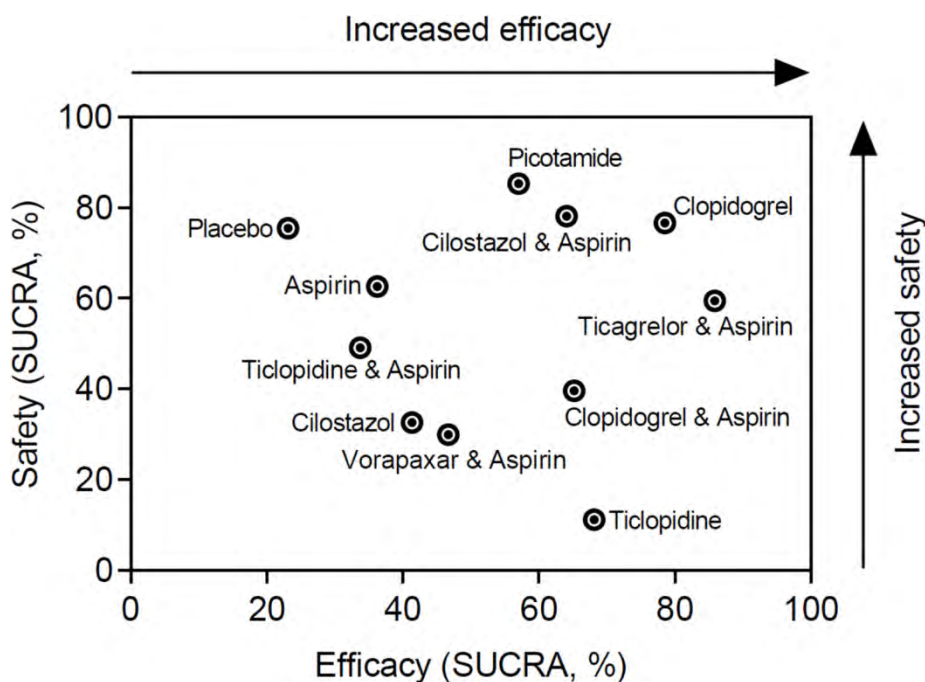
Σε μετα-ανάλυση του 2009, οι Berger et al. συμπεριέλαβαν 18 μελέτες με 5269 ασθενείς εξετάζοντας την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης με ή χωρίς διπυριδαμόλη έναντι εικονικού φαρμάκου στα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με PAD.^[20] Η πλειονότητα των μελετών (16 από τις 18) περιελάμβαναν ασθενείς με συμπτωματική PAD, 1 μελέτη ασθενών με ασυμπτωματική PAD (POPADAD μελέτη)^[21] και 1 μελέτη τόσο με συμπτωματική όσο και με ασυμπτωματική PAD (CLIPS μελέτη).^[28] Διαπιστώθηκε ότι η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 34% χωρίς όμως να μειώσει τη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα.^[20]

Network μετα-ανάλυση, Katsanos et al.

Η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς PAD διερευνήθηκε σε μια πρόσφατη network μετα-ανάλυση 49 διαθέσιμων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) που συμπεριέλαβαν 34.518 ασθενείς. Συγκεκριμένα, με χρήση Bayesian μοντέλων συγκρίθηκαν διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (Ασπιρίνη, Τικλοπιδίνη, Κλοπιδογρέλη, Τικαγρελόρη, Σιλοσταζόλη, Picotamide και Voraparaxar) ως μονοθεραπείες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν: (1) τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών θανάτων, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και (2) οι μείζονες ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων. Το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας ήταν τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια. Οι όροι ‘Number-Needed-to-Treat (NNT)’ και ‘Number-Needed-to-Harm (NNH)’ χρησιμοποιήθηκαν στην περίπτωση σημαντικών αποτελεσμάτων.^[56]

Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι οι μονοθεραπείες με ασπιρίνη, σιλοσταζόλη, voraparaxar και picotamide ήταν αναποτελεσματικές στη μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων. Μια σημαντική μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα παρατηρήθηκε έπειτα από μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (RR: 0,72, 95% CI: 0,58-0,91, NNT= 80) ή με τικλοπιδίνη (RR: 0,75, 95% CI: 0,58-0,96, NNT= 87), όπως και στην περίπτωση της διπλής θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη (RR: 0,78, 95% CI: 0,61-0,99, NNT=98) ή της διπλής θεραπείας με τικαγρελόρη και ασπιρίνη (RR: 0,67, 95% CI: 0,46-0,96, NNT=66). Μάλιστα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη μείωσε σημαντικά τους μείζονες ακρωτηριασμούς μετά από την επαναγγείωση κάτω άκρου (RR: 0,68, 95% CrI: 0,46-0,99 σε σύγκριση με την ασπιρίνη, NNT = 94). Όσον αφορά την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικλοπιδίνη (RR: 5,03, 95% CI: 1,23-39,6, NNH=25), voraparaxar (RR: 1,80, 95% CI: 1,22-2,69, NNH=130), και συνδυασμό κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη (RR: 1,48, 95% CI: 1,05-2,10, NNH=215). Επομένως, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης μπορεί να μειώσει τον ρυθμό των μείζονων ακρωτηριασμών των κάτω άκρων μετά από επαναγγείωση, αλλά φέρει ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η

μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη παρουσίασε το ευνοϊκότερο προφίλ οφέλους-ζημίας (79% συνολική πιθανότητα κατάταξης ως αποτελεσματικότερη και 77% συνολική πιθανότητα ως ασφαλέστερη θεραπεία). Συμπερασματικά, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με PAD και να χορηγείται δια βίου.^[56]



Σχεδιάγραμμα 5. Προφίλ όφελους – κόστους των διαφορετικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Κατάταξη των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε δύο άξονες, με τον άξονα των x να αντιπροσωπεύει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και τον άξονα των y την ασφάλειά τους βασισμένο σε μοντέλο ιεράρχησης πιθανοτήτων της μετα-ανάλυσης (SUCRA%). Η πάνω δεξιά γωνία του σχεδιαγράμματος δηλώνει την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με το πιο ευνοϊκό προφίλ όφελους – κόστους (ασφαλές και αποτελεσματικό).^[56]

Μετα-ανάλυση Navarese et al.

Σε μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση διερευνήθηκαν τα οφέλη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) έναντι της απλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (SAPT) με ασπιρίνη σε ασθενείς με PAD.^[57] Συγκεκριμένα, συμπεριελήφθησαν 10 μελέτες με σύνολο 65,675 ασθενών με PAD με πρωτογενές καταληκτικό σημείο τη θνητότητα και δευτερογενή καταληκτικά σημεία τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά συμβάντα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε σύγκριση με τη

μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη σχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνητότητας (RR: 0.89, 95% CI: 0.86-0.92, $p < 0.001$). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε ασθενείς με συμπτωματική PAD που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παράκαμψη ή διαδερμική αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Angioplasty-PTA). Παρομοίως, η DAPT μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων περιφερικών επαναγγειώσεων (RR: 0.80, 95% CI: 0.69-0.92, $p = 0.002$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των μεγάλων αιμορραγικών επιπλοκών με τη DAPT σε σύγκριση με τη SAPT (RR: 1,21, 95% CI, 0,87-1,68 $p = 0,26$). Το κύριο σχήμα DAPT ήταν η κλοπιδογρέλη + ασπιρίνη (36353/60794 ή 59,80% ασθενείς), ενώ μία μελέτη χρησιμοποίησε μόνο τικαγρελόρη + ασπιρίνη (739/1143 ή 64,65% ασθενείς) και μία voraxapar + ασπιρίνη (1892/3738 ή 49,96%). Σε 9 από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, η διάρκεια της χορήγησης DAPT ήταν ≥ 6 μήνες. Η μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 36 μήνες.^[57]

Τα κύρια ευρήματα αυτής της μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυσης είναι ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σε σύγκριση με την απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (SAPT) στη συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) σχετίζεται με: 1) σημαντική μείωση της θνησιμότητας. 2) σημαντικά μικρότερο αριθμό επαναλαμβανόμενων επαναγγειώσεων. 3) καμία σημαντική αύξηση των μεγάλων αιμορραγικών επιπλοκών. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν συνεπή σε διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με συμπτωματική PAD που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και εκείνων που έλαβαν θεραπεία με εμφυτεύματα bypass ή διαδερμική αγγειοπλαστική (PTA). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την DAPT ως το βασικό αντιθρομβωτικό θεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς με συμπτωματική PAD στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, η οποία στηρίζεται περισσότερο σε μελέτες παρατήρησης και δε διευκρινίζει την βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.^[57]

Μετα-ανάλυση Savarese et al.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια λιγότερο ή περισσότερο έντονης αντιθρομβωτικής αγωγής στα κάτω άκρα σε ασθενείς με χρόνια αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων LEAD, δηλαδή περιφερική αρτηριακή νόσο κάτω άκρων PAD.^[58] Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με LEAD σε τυχαίοποιημένη κατανομή σε περισσότερο ή λιγότερο εντατική

αντιθρομβωτική θεραπεία [περισσότερο έναντι λιγότερο εντατική μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT), διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) έναντι μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας SAPT, διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία έναντι μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας SAPT ή από του στόματος αντιπηκτικό] Στα καταληκτικά σημεία της μελέτης εξετάστηκαν ο ακρωτηριασμός των άκρων ή η επαναγγείωση. Περιελήφθηκαν επτά τυχαιοποιημένες μελέτες που περιελάμβαναν 30.447 ασθενείς. Σε μια μέση παρακολούθηση 24 μηνών, περισσότερο έναντι λιγότερο εντατικής αντιθρομβωτικής θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος επαναγγείωσης των άκρων (σχετικός κίνδυνος RR: 0,89, διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI: 0,83-0,94) και ακρωτηριασμού των άκρων (RR: 0,63, 95% διάστημα εμπιστοσύνης CI: 0,46-0,86), καθώς και εγκεφαλικού επεισοδίου (RR: 0,82, 95% CI: 0,70-0,97). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (RR: 0,98, 95% CI: 0,87-1,11), στη συνολική θνητότητα (RR: 0,93, 95% CI: 0,86-1,01) και στον καρδιαγγειακό θάνατο (RR: 0,97, 95% CI: 0,86-1,08). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας αυξήθηκε (RR: 1,23, 95% CI: 1,04-1,44). Συμπερασματικά, η μετα-ανάλυση έδειξε ότι σε ασθενείς με LEAD, η πιο έντονη αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού και επαναγγείωσης άκρων καθώς και εγκεφαλικού επεισοδίου, με αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών επεισοδίων ενθαρρύνοντας έτσι μελλοντικές κλινικές μελέτες σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή και τα μείζονα συμβάντα από τα κάτω άκρα σε αυτούς τους ασθενείς.^[58]

3.4 Κατευθυντήριες οδηγίες

Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες ESC/ESVS 2017, AHA/ACC 2016, ESVS 2015

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association / American College of Cardiology, AHA/ACC), η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society for Cardiology ESC) με την Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία και η Αμερικανική Εταιρεία Αγγειοχειρουργικής (Society for Vascular Surgery SVS) έχουν δημοσιεύσει αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση αντιθρομβωτικών θεραπειών σε ασθενείς με ΠΑΝ, με κάποιες ομοιότητες και αρκετές ασυμφωνίες.^{[2],[4],[59]}

Και οι τρεις κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν μια σύσταση κατηγορίας I βασισμένη σε στοιχεία επιπέδου A για την απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με χρήση είτε

ασπιρίνης είτε κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ.^{[2],[4],[59]} Εντούτοις, δεδομένα από επαρκώς ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες λείπουν για την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ και ορισμένοι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η σύσταση για μονοθεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να υποστηρίζεται από χαμηλότερο επίπεδο σύστασης.^[60] Οι πρόσφατα επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές των ESC/ESVS 2017 δείχνουν ότι η κλοπιδογρέλη μπορεί να προτιμάται έναντι της ασπιρίνης βάσει επιπέδου τεκμηρίωσης Β.

Οι οδηγίες AHA/ACC 2016 PAD υποδεικνύουν ότι η χρησιμότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δεν είναι καλά τεκμηριωμένη στους ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ.^[4] Αναφέρει, ωστόσο, ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να είναι λογική για να μειώσει τα συμβάντα των άκρων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιφερική επαναγγείωση.^[4] Οι κατευθυντήριες οδηγίες SVS και ESC/ESVS προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για ≥ 1 μήνα μετά από ενδοαγγειακή επαναγγείωση.^{[2],[59]} Επίσης, οι κατευθυντήριες οδηγίες SVS υποδηλώνουν ότι η απλή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι λογική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επαναγγείωση.^[59] Επιπρόσθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC/ESVS συνιστούν να εξεταστεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από χειρουργική παράκαμψη με συνθετικό μόσχευμα κάτω από το γόνατο και αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μετά από φλεβική παράκαμψη κάτω από το γόνατο επίσης - αυτές είναι οι συστάσεις της κατηγορίας Ιβ που βασίζονται σε επίπεδο τεκμηρίωσης Β.^[2]

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δε συστήνουν γενικά την αντιπηκτική αγωγή σε πλήρη δόση για τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή ΠΑΝ χωρίς άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Κάθε μία από αυτές τις οδηγίες δημοσιεύθηκε πριν από τη δημοσίευση της μελέτης COMPASS. Ως εκ τούτου, ο ρόλος της ασπιρίνης και της χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ δεν εξετάστηκε κατά την σύνταξή τους.

Οι κατευθυντήριες γραμμές ποικίλλουν στις συνιστώμενες θεραπευτικές αγωγές για ασθενείς με ασυμπτωματική ΠΑΝ. Η AHA/ACC συνιστά ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι λογική αν το ABI είναι $\leq 0,90$.^[4] Οι ESC/ESVS δε συνιστούν θεραπεία

με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.^[2] Η SVS δεν παρέχει συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με αυτό το θέμα.

Πίνακας 2.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την Αντιθρομβωτική Αγωγή σε σταθερή ΠΑΝ			
	<i>ESC 2017</i>	<i>AHA/ACC 2016</i>	<i>SVS 2015</i>
<i>Ασυμπτωματική ΠΑΝ</i>	Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν συνιστώνται συστηματικά (III, A)	Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι λογική σε ABI $\leq 0,90$ (IIa, C-EO) Η χρησιμότητα της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας είναι αβέβαιη σε ABI 0.91-0.99 (IIb, B-R)	Καμία σύσταση
<i>Συμπτωματική ΠΑΝ</i>	Ασπιρίνη ή Κλοπιδογρέλη για μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (I, A) Η Κλοπιδογρέλη μπορεί να προτιμηθεί από την Ασπιρίνη (IIb, B)	Ασπιρίνη (75-325 mg) ή κλοπιδογρέλη (75 mg) για μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (I, A) Η χρησιμότητα της ασπιρίνης + κλοπιδογρέλης ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν είναι καλά τεκμηριωμένη (IIb, B-R) Η αντιπηκτική αγωγή δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων (III, A)	Η ασπιρίνη 75-325 mg (I, A) Η κλοπιδογρέλη 75 mg είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση έναντι της ασπιρίνης (I, B) Η βαρφαρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων (I, C)
<p>Values in parentheses are Class, Level of Evidence. AHA/ACC ¼ American Heart Association/American College of Cardiology; B-R ¼ level B randomized; C-LD ¼ level C limited data; C-EO ¼ level C expert opinion; ESC ¼ European Society for Cardiology; SAPT ¼ single antiplatelet therapy; SVS ¼ Society for Vascular Surgery; VKA ¼ vitamin K antagonist</p>			

ΙΜΕΘΑ

Το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (ΙΜΕΘΑ) εξέδωσε το Μάρτιο του 2016 τις ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο βασιζόμενο στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες κατά την προηγούμενη 5ετία.

Συνοπτικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΙΜΕΘΑ^[1] παρατίθενται στον Πίνακα.

Πίνακας 3.

Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για Περιφερική Αρτηριακή Νόσο - ΙΜΕΘΑ			
Ασυμπτωματική ΠΑΝ (>0.90 ή <1.0)	Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αμφισβητήσιμη (ET-Σ: ασθενές)	Δε συνιστάται η χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη	Δε συνιστάται η προσθήκη κουμαρινικών αντιπηκτικών στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
Ασυμπτωματική ΠΑΝ τεκμηριωμένη (ABI ≤ 0.90)	Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δια βίου με ασπιρίνη (75-150mg) ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως (ET-Σ: μέτριο).		
Συμπτωματική ΠΑΝ	1) Δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ET-Σ: ισχυρό) με κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως, (ET-Σ: μέτριο) ή χαμηλής δόσης ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) 2) Σιλοσταζόλη 100 mg δυο φορές ημερησίως επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου για αύξηση της απόστασης βάδισης		
Επίπεδο Τεκμηρίωσης-Σύστασης (ET-Σ): ισχυρό, μέτριο και ασθενές			

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΙΜΕΘΑ, οι ασθενείς με συμπτωματική PAD συνιστάται να λαμβάνουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη 75mg μία φορά την ημέρα (ΕΤ-Σ: μέτριο), ενώ η ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία (75–150mg/ημέρα) ενδεχομένως προτιμάται στους ασθενείς αυτούς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ (για παράδειγμα με καρωτιδική νόσο ταυτόχρονα), αλλά και σε όσους έχουν μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του CYP2C19, (ΕΤ-Σ: μέτριο).^[1]

Όσον αφορά τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη στους ασθενείς με συμπτωματική PAD, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΙΜΕΘΑ υποστηρίζουν ότι δεν υπερτερεί σημαντικά της μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σχετικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (ΕΤ-Σ: ασθενές). Αντίθετα, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, (ΕΤ-Σ: ισχυρό). Συνεπώς, η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιορίζεται μόνο σε συγκεκριμένους συμπτωματικούς ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν και μικρό κίνδυνο αιμορραγίας, (ΕΤ-Σ: ασθενές).^[1]

Σε ασθενείς με ασυμπτωματική και ταυτόχρονα τεκμηριωμένη PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης πίεσης <0.9), η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εφ'όρου ζωής με ασπιρίνη 75-150mg ή κλοπιδογρέλη 75mg μια φορά την ημέρα δύναται να ελαττώσει τον κίνδυνο OEM, ΑΕΕ και γενικότερα αγγειακού θανάτου (ΕΤ-Σ: μέτριο). Σε περίπτωση υποψίας ανάπτυξης PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης >0.9 και <1.0 – ασυμπτωματικοί ασθενείς) η χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι αμφισβητήσιμη. Πιθανώς, να έχει θέση η θεραπεία με ασπιρίνη 75-150 mg/ημέρα μόνο σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς για ανάπτυξη συμπτωματικής PAD ή καρδιαγγειακής νόσου, για παράδειγμα σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, διαβητικούς, καπνιστές (ΕΤ-Σ: ασθενές).^[1]

Οι οδηγίες υποστηρίζουν τη χρήση της σιλοσταζόλης 100 mg δις ημερησίως για αύξηση της απόστασης βάρδισης σε συμπτωματική PAD και ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα ως φάρμακο επιπλέον στην βασική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη, (ΕΤ-Σ: μέτριο).^[1]

Οι οδηγίες του ΙΜΕΘΑ όπως και οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δημοσιεύθηκαν πριν από τα αποτελέσματα της μελέτης COMPASS. Επομένως, ο ρόλος της ασπιρίνης και της χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ δεν λήφθηκε υπ'όψη κατά την ανάπτυξή τους. Έτσι δεν αναφέρεται σύσταση

σχετικά με τα νεότερα αντιπηκτικά, ενώ όσον αφορά τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δε συνιστάται η προσθήκη τους στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία καθώς δύναται να είναι βλαπτική λόγω αύξησης της πιθανότητας μείζονας αιμορραγίας.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η PAD επηρεάζει περισσότερα από 200 εκατομμύρια ανθρώπους στον κόσμο.^[5] Η πλειονότητα των ασθενών με PAD παραμένουν ασυμπτωματικοί με το 5% περίπου να έχουν τυπικά συμπτώματα.^[61] Αποτελεί μια εκδήλωση της αθηροσκληρυντικής αγγειακής νόσου.^[17] Εκτός από τις τοπικές εκδηλώσεις στα κάτω άκρα, η PAD αποτελεί ισοδύναμο κλινικά της στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease – CAD).^[1] Σύμφωνα με τη μελέτη REACH, 3 στους 5 ασθενείς με PAD πάσχουν ταυτόχρονα από CAD ή και άλλη καρδιαγγειακή νόσο.^[33] Συγκεκριμένα, το 40% των ασθενών της μελέτης REACH έχουν ταυτόχρονα PAD και CAD, ενώ το 13% πάσχουν από πολυαγγειακή νόσο με περισσότερες από δύο αγγειακές κοίτες.^[33] Αυτό καθιστά τους ασθενείς με συμπτωματική PAD ευάλωτους σε υψηλότερο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιδείνωση της PAD, ακρωτηριασμό άκρου και αυξημένη θνητότητα και καρδιαγγειακό θάνατο.^{[18].}
[62]

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του ESC/ESVS (European Society of Cardiology/European Society of Vascular Surgery) που δημοσιεύθηκαν το 2017 για τη διαχείριση της PAD συνιστούν για τους ασθενείς με συμπτωματική PAD μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη (σύσταση κατηγορίας IA) με προτίμηση στη χρήση της κλοπιδογρέλης.^[2] Η ανωτερότητα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης στην PAD φάνηκε στη μελέτη CAPRIE.^[19] Ωστόσο παρά τη μελέτη αυτή και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη PAD, φαίνεται πως η ασπιρίνη αποτελεί την πιο συχνή θεραπευτική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς.^[63] Σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2016 για τη συμπτωματική PAD προτείνεται η αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη χωρίς προτίμηση (σύσταση IA), ενώ ταυτόχρονα προτείνεται και η χρήση της σιλοσταζόλης (σύσταση IA) για την αύξηση της απόστασης βάρδισης (σύσταση IA).^{[4][64]} Όσον αφορά στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με PAD, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αντενδίδκνυται σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (Σύσταση κατηγορίας IIIA).^[2] Παρόλο που τα

δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένα για την ασυμπτωματική PAD, από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δε φαίνεται κλινικό όφελος από τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.^{[2][21][22]}

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία DAPT μπορεί να προσφέρει ένα μικρό όφελος στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων, ενώ αυξάνεται ταυτόχρονα την ίδια ώρα ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας.^[65] Έτσι, οι ενδείξεις για DAPT είναι αμφιλεγόμενες και σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για την PAD έχουν χαμηλή ισχύ σύστασης IIb και περιορίζονται ενδεχομένως σε πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου για MACE και MALE ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.^{[4][31][33]} Εκεί που η DAPT είναι σαφώς ανώτερη από τη SAPT είναι σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στους πρώτους 12 μήνες, ζυγίζοντας πάντα το θρομβωτικό με το αιμορραγικό κίνδυνο.^{[43][44][66]} Η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικού και συγκεκριμένα με ανταγωνιστή της βιταμίνης K και αντιαιμοπεταλιακού αποδείχθηκε ανεπαρκής για τους ασθενείς με PAD, καθώς δεν προσφέρει κλινικό όφελος, ενώ συγχρόνως αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο και αντενδείκνυται.^{[2][51]}

Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη COMPASS που συμπεριέλαβε 27395 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο, τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη 100mg μια φορά ημερησίως, τη δεύτερη να λαμβάνουν μόνο ριβαροξαμπάνη 5mg δυο φορές ημερησίως και την τρίτη να λαμβάνουν συνδυασμό ριβαροξαμπάνης 2.5 mg δυο φορές ημερησίως με ασπιρίνη 100mg μια φορά ημερησίως.^[24] Η μελέτη COMPASS τερματίστηκε πρόωρα μετά από ένα μέσο 'follow-up' 23 μηνών, καθώς φάνηκε συντριπτικό όφελος με τη διπλή θεραπευτική αγωγή.^[24] Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης με ασπιρίνη προσέφερε σημαντική μείωση του κινδύνου για MACE κατά 24% και μια μείωση της τάξεως του 18% στη συνολική θνησιμότητα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη.^[24] Εντυπωσιακά είναι και τα αποτελέσματα από την προκαθορισμένη μεγάλη υποομάδα ασθενών της COMPASS με PAD που περιλαμβάνει 7470 ασθενείς.^[24] Ο συνδυασμός των 2.5 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές ημερησίως με ασπιρίνη μείωσαν τόσο το σκέλος των MACE κατά 28% όσο και το σκέλος των MALE κατά 46%,^[24] με αύξηση βέβαια κατά 61% στις μείζονες αιμορραγίες, χωρίς σημαντική αύξηση στις θανατηφόρες αιμορραγίες ή στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κρίσιμων

οργάνων (π.χ. ενδοκράνιες αιμορραγίες).^[24] Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα από τη μελέτη όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE, τα μείζοντα συμβάντα των κάτω άκρων MALE και τις θανατηφόρες αιμορραγίες ή τις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κρίσιμων οργάνων, το καταληκτικό κλινικό όφελος παρέμεινε υπέρ της διπλής αγωγής με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης.^[24] Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 5mg δυο φορές την ημέρα δεν έδειξε κλινικό όφελος στα MACE αλλά μόνο στα MALE, ενώ αύξησε και τις μείζονες και τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται.^{[67][68]}

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δυο φορές την ημέρα αντιπροσωπεύει τη μόνη αντιθρομβωτική επιλογή μέχρι σήμερα που έχει δείξει βέβαιη μείωση τόσο στις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό και τα κάτω άκρα όσο και στη συνολική θνητότητα συγκριτικά με την ασπιρίνη.^[55] Επιπλέον, τα δεδομένα της μελέτης COMPASS έδειξαν ότι όταν συμβαίνουν μείζονα συμβάντα κάτω άκρων (MALE), ο συνδυασμός ασπιρίνης και χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης μείωσε τη σοβαρότητά τους, βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση μετά το MALE σε σύγκριση με ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με ασπιρίνη.^[24]

Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι μια κοινή εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης που σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.^{[24][69][70]} Κατά την τελευταία 25ετία, διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία για ασθενείς με PAD. Παρά το γεγονός ότι αναφορικά με την αντιθρομβωτική αγωγή απαιτείται εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τον καρδιακό κίνδυνο, τον κίνδυνο από τα κάτω άκρα και τον κίνδυνο αιμορραγίας, η διπλή θεραπεία με συνδυασμό αντιπηκτικού (ριβαροξαμπάνης) σε χαμηλή δόση και αντιαιμοπεταλιακού (ασπιρίνης) έχει αποδειχθεί ως η πρώτη αντιθρομβωτική επιλογή για τη μείωση της νοσηρότητας, (MACE, MALE) και της θνητότητας συγκριτικά με την ασπιρίνη σε πληθυσμό PAD.^{[55][71][72][73]} Φαίνεται πως η αρχή της χρήσης χαμηλών δόσεων φαρμάκων με στόχο δυο ξεχωριστά παθοφυσιολογικά ‘μονοπάτια’ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στρατηγική μεγιστοποίησης της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής και ελαχιστοποίησης των κινδύνων, όπως συμβαίνει και σε άλλες περιπτώσεις με πιο χαρακτηριστική τη χρήση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικής κατηγορίας που δρουν συνεργικά.^[71] Οι ασθενείς που χρήζουν αντιμετώπισης με το συνδυασμό ασπιρίνης-ριβαροξαμπάνης είναι εκείνοι με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα, σύμφωνα το REACH

(REduction of Atherothrombosis for Continued Health) κλινικό σκορ για την αθηροθρόμβωση και την CART (Classification and Regression Tree) ανάλυση.^[74] Πρόκειται για ασθενείς με PAD και πολυαγγειακή νόσο, δηλαδή με αθηροθρόμβωση σε περισσότερες από δύο αγγειακές κοίτες και ειδικά με συνυπάρχουσα CAD, όπως και ασθενείς με PAD και με συννοσηρότητες, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος με μέτρια επηρεασμένο eGFR (30-50ml/min) και ο σακχαρώδης διαβήτης.^{[74][75][76]} Στους παραπάνω προστίθενται και οι ασθενείς με συμπτωματική PAD με σοβαρή επιδείνωση της νόσου όπως και οι ασθενείς με PAD και προηγούμενη επέμβαση επαναγγείωσης ή ακρωτηριασμού οι οποίοι έχουν κλινικό όφελος από το συνδυασμό αντιπηκτικού με αντιαιμοπεταλιακό.^{[74][75][77]} Αντίθετα ασθενείς με PAD με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και ασυμπτωματικοί δε φαίνεται να οφελούνται από τη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία.^{[75][76][78][79]}

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες του διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου από τη ESC και τη EASD^[79] βασίζόμενες στη μελέτη COMPASS δίνουν σύσταση Πα-A στην προσθήκη ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού φαρμάκου στην ασπιρίνη για μακροπρόθεσμη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με διαβήτη και οξύ ή χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο και φυσικά χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Ταυτόχρονα, στις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες η μελέτη COMPASS λήφθηκε υπόψη και όσον αφορά στη χρόνια συμπτωματική νόσο των κάτω άκρων σε ασθενείς με διαβήτη, καθώς δίνεται σύσταση Πα-B για συνδυασμό χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης 2.5mg δυο φορές την ημέρα και ασπιρίνης 100mg μια φορά την ημέρα στους συγκεκριμένους ασθενείς όταν δεν είναι υψηλός ο αιμορραγικός κίνδυνος.^[79] Μετά την μελέτη COMPASS και τη διαπίστωση ότι στοχεύοντας τόσο στο σκέλος της θρόμβωσης με τα αντιπηκτικά όσο και στο σκέλος της αθηροσκλήρυνσης με τα αντιαιμοπεταλιακά μειώνεται η συνολική θνησιμότητα των ασθενών, κρίνεται αναγκαία η άμεση αναθεώρηση και των κατευθυντήριων οδηγιών για την PAD με την προσθήκη του σχήματος ασπιρίνη με ριβαροξαμπάνη σε χαμηλή δόση για τη σταθερή PAD σε πολυαγγειακούς ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με συννοσηρότητες.

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με PAD διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για MACE και MALE. Για δεκαετίες, η αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία ήταν η αντιθρομβωτική επιλογή με τα καλύτερα στοιχεία για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Νεότερα δεδομένα και βάση τη μελέτη COMPASS^[24] αναδεικνύουν τη διττή φύση της

περιφερικής αρτηριακής νόσου τόσο ως αθηροσκληρυντικής όσο και ως θρομβοεμβολικής νόσου.^[15] Κρίνεται αναγκαία η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για τη σταθερή PAD με ένταξη των νέων δεδομένων. Ταυτόχρονα, νέες κλινικές μελέτες σχετικά με τη σταθερή PAD είναι απαραίτητες, όπως για παράδειγμα η σύγκριση του συνδυασμού χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη μόνη της ή με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή η χρήση των αναστολέων του παράγοντα FXI ως νέου αντιπηκτικού που υπόσχεται μεγαλύτερη ασφάλεια από τους αναστολείς του παράγοντα FXa χωρίς έκπτωση στη θεραπεία.^[73] Τελικά, η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης και των επιπλοκών διαφορετικών συνδυασμών αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών, όπως ορίζονται από κλινικά δεδομένα, θα επιτρέψει στην ιατρική κοινότητα να θεραπεύσει τη σταθερή PAD με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Βιβλιογραφία

- [1] **Ματσάγκας Μ, Σπηλιόπουλος Σ, Λάζαρης Α, et al.** “Αντιθρομβωτική αγωγή στις περιφερικές αρτηρίες.” ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. 5η Ομάδα εργασίας: Περιφερικές αρτηρίες (Περιφερική αρτηριακή νόσος – Ανευρύσματα – Καρωτίδες) 2016.
- [2] **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.
- [3] **Creager MA, White CJ, Hiatt WR, et al.** “Atherosclerotic Peripheral vascular disease symposium ii: executive summary”, *Circulation*, 2008;118:2811-25.
- [4] **Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al.** “2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines”, *Circulation*, 2017: 135:e686-e725.
- [5] **Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al.** “Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis”, *Lancet*, 2013;382:1329–40.
- [6] **Selvin E, Erlinger TP** “Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000”, *Circulation*, 2004;110:738–743.
- [7] **Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et.al.** “Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II)”, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007;33(Suppl 1):S1-75.
- [8] **Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al.** “Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men” *JAMA*, 2012;308:1660-7.
- [9] **Criqui MH, Aboyans V.** “Epidemiology of peripheral artery disease”, *Circ Res*, 2015;116:1509-26.
- [10] **Aday AW, Lawler PR, Cook NR, et al.** “Lipoprotein particle profiles, standard lipids, and peripheral artery disease incidence”, *Circulation*, 2018;138:2330-41

- [11] **McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, et al.** “Leg symptom categories and rates of mobility decline in peripheral arterial disease”, *J Am Geriatr Soc*, 2010;58:1256-62.
- [12] **Faxon DP, Fuster V, Libby P et.al.** “Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group III: Pathophysiology”, *Circulation*, 2004;109:2617-2625.
- [13] **Wu WC, Mohler 3rd E, Ratcliffe SJ** “Skeletal muscle microvascular flow in progressive peripheral artery disease. assessment with continuous arterial spin-labeling perfusion magnetic resonance imaging”, *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:2372-7.
- [14] **Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, et al** “Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease”, *Circ Res* 2015;116:1527-39.
- [15] **Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al.** “Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia” *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2152-63.
- [16] **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.
- [17] **Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G et al.** “Peripheral artery disease: past, present and future”, *The American Journal of Medicine*, 2019;132:1133–1141.
- [18] **Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.** “International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis”, *JAMA*, 2006;295:180-9.
- [19] **Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al.** “A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)”, *Lancet*, 1996;348:1329-39.
- [20] **Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al.** “Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials”, *JAMA*, 2009;301:1909-19.
- [21] **Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.** “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;a1840:337.

- [22] **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.
- [23] **Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.** “Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. COMPASS Investigators”, *N Engl J Med*, 2017;377:1319-30.
- [24] **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.
- [25] **Allemang MT, Rajani RR, Nelson PR, et al.** “Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures”, *Ann Vasc Surg*, 2013;27:62–67.
- [26] **Antithrombotic Trialists’ Collaboration** “Collaborative meta- analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for pre-vention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients”, *BMJ*, 2002;324: 71–86.
- [27] **Balsano F, Violi F.** “Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind pla- cebo-controlled study. The ADEP Group”, *Circulation*, 1993;87:1563–1569.
- [28] **Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, et al.** “Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: Randomized, double-blind trial”, *J Intern Med*, 2007;261:276–284.
- [29] **Wong PF, Chong LY, Stansby G.** “Antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events and mortality in patients with intermittent claudication”, *JAMA*, 2013;309:926–927.
- [30] **CAPRIE Steering Committee** “A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee”, *Lancet*, 1996; 348:1329–1339.
- [31] **Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al.** “Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease” *N Engl J Med*, 2017;376:32–40.
- [32] **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.** “Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation”, *N Engl J Med*, 2001;345:494–502.

- [33] **Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al.** “Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial”, *Eur Heart J*, 2009;30:192–201.
- [34] **Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, et al.** “The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design”, *American Heart Journal*, 2016;151(4):786.e1–786.e10.
- [35] **Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al** “One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis”, *JAMA*, 2007;297:1197–1206.
- [36] **Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.** “Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis”, *JAMA*, 2010;304:1350–7.
- [37] **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.** “Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events”, *N Engl J Med*, 2006;354: 1706–1717.
- [38] **Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.** “Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events”, *N Engl J Med*, 2012;366:1404–1413.
- [39] **Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al.** “Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2°P-TIMI 50”, *Circulation*, 2013;127:1522–1529, 1529e1–6.
- [40] **Tricoci P, Huang Z, Held C, et al.** “Thrombin- receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes”, *N Engl J Med*, 2012;366:20–33.
- [41] **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.** “Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes”, *N Engl J Med*, 2009;361:1045-57.
- [42] **Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al.** “Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial”, *Eur J Prev Cardiol*, 2015;22:–42.
- [43] **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.
- [44] **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.

- [45] **Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al.** “Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54”, *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2732–40.
- [46] **Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al.** “Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial”, *Circulation*, 2012;125:2015–26.
- [47] **Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al.** “Pro-longed vs. short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial”, *JAMA Cardiol*, 2016;1:795–803.
- [48] **Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.** “Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents”, *N Engl J Med*, 2014;371:2155–66.
- [49] **Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, et al.** “Extended duration dual antiplatelet therapy after coronary stenting among patients with peripheral arterial disease: a subanalysis of the dual anti-platelet therapy study”, *J Am Coll Cardiol Interv*, 2017;10:942–54.
- [50] **Anand SS, Yusuf S.** “Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease”, *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:62S– 69S.
- [51] **Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators Anand S, Yusuf S, et al.** “Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease”, *N Engl J Med*, 2007;357:217–227.
- [52] **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.
- [53] **Anand S, Caron F, Eikelboom JW, et al.** “Major Adverse Limb Events in Lower Extremity Peripheral Artery Disease: COMPASS Trial”, *J Am Coll Cardiol*. 2018;71: 2306-2315.
- [54] **Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, ten Cate H, Weitz JI,** Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease. Focus on the COMPASS trial. *Circulation* 2019; 139:2170–2185.
- [55] **Kaplovitch E, Rannelli L, Anand SS.** “Antithrombotics in stable peripheral artery disease”, *Vasc Med*, 2019;24:132.
- [56] **Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al.** “Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”, *PLoS One*, 2015;10:e0135692

- [57] **Navarese EP, Wernly B, Lichtenauer M, et al.** “Dual vs single antiplatelet therapy in patients with lower extremity peripheral artery disease – A meta-analysis”, *International Journal of Cardiology*, 2018;269:292-297
- [58] **Savarese G, Reiner MF, Uijl A, et al.**, “Antithrombotic therapy and major adverse limb events in patients with Chronic lower extremity arterial disease: systematic review and meta-analysis from the european society of cardiology working group on cardiovascular pharmacotherapy in collaboration with the european society of cardiology working group on aorta & peripheral vascular diseases”, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 2019;doi: 10.1093/ehjcvp/pvz036.
- [59] **Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al.** “Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication”, *J Vasc Surg*, 2015;61:2S–41S.
- [60] **Brass EP, Hiatt WR.** “Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease”, *Circulation*, 2017;136:785–6.
- [61] **Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet*, 2017;390:1211-1259
- [62] **Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E.** “The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease”, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2016;51:395-403.
- [63] **Montinari MR, Minelli S, De Caterina R** “The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary”, *Vascul Pharmacol.*, 2019;113: 1-8
- [64] **Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al.** A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication, *Vasc Med*, 2010;15:181-8.
- [65] **Bates ER.** “Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Disease and Type 2 Diabetes”, *N Engl J Med*, 2019;doi:10.1056/NEJMe1910813.
- [66] **Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.** “Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial”, *J Am Coll Cardiol.*, 2007;49:1982–8.

- [67] **Hussain MA, Verma S, Al-Omran M.** Rivaroxaban in peripheral artery disease: The new kid on the block? *J Vasc Surg* 2018; 67: 985–6.
- [68] **McClure GR, Kaplovitch E, Narula S, Bhagirath VC, Anand, SS,** Rivaroxaban and aspirin in peripheral vascular disease: a review of implementation strategies and management of common clinical scenarios. *Current Cardiology Reports* 2019; 21: 115.
- [69] **Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, Bax JJ, van Sambeek MR, Poldermans D.** “Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease”, *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1588–1596.
- [70] **Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al.** “Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis”, *JAMA*, 2008;300:197–208.
- [71] **Kaplovitch E Anand SS.** “The evolving treatment of peripheral arterial disease: preventing ischaemic events in the post-COMPASS era”, *Cardiovascular Research*, 2019;115, e121–e124.
- [72] **Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, et al.** Antithrombotic therapy for peripheral artery disease. *Recent Advances, JACC*, 2018;71:2450-67.
- [73] **Weitz JI, Chan NC.** “Advances in Antithrombotic Therapy”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019;39:7-12.
- [74] **Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L et al.** Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial, *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:3271–80.
- [75] **Matsagkas M, Nana P, Spanos K.** “Which PAD patients will probably benefit more from a COMPASS strategy?”, *HJVES*, 2019;1(4):149-151.
- [76] **Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G et al.** “Association of Multiple Enrichment Criteria with Ischemic and Bleeding Risks among COMPASS-Eligible Patients”, *J Am Coll Cardiol.*, 2019;73:3281-91.
- [77] **Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al.** External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry, *Eur Heart J*, 2018;39:750-757a.
- [78] **Hiatt WR, Hess CN, Bonaca MP.** “Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of COMPASS Relatively Similar But Absolutely Different”, *J Am Coll Cardiol.*, 2019;7:3292-94.

- [79] **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.** “2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD”, *Eur Heart J.*, 2019: doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.