



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ. ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ"**

υπό

ΜΕΧΜΕΤ ΣΑΔΗ

Ειδικού Παθολόγου

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Ιωάννης Δ. Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Δ. Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών- (Επιβλέπων),
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**Antithrombotic Treatment for Peripheral Artery Disease
New Data/What's new**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω σε όλους που συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα μου Καθηγητή κ. Ιωάννη Δ. Κακίση για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθειά του.

Τέλος, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και τη σύζυγό μου για την υποστήριξη και την κατανόησή που έδειξαν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών.

Περίληψη

Πάνω από εκατό εκατομμύρια άτομα επηρεάζονται παγκοσμίως από την περιφερική αρτηριακή νόσο. Η περιφερική αρτηριακή νόσο ισοδυναμεί με την στεφανιαία νόσο, αυξάνοντας σε σημαντικό βαθμό την απειλή των μείζονων καρδιακών και αγγειακών συμβάντων, καθώς και συμβάντων των κάτω άκρων, αποτελώντας μια άσχημη πρόγνωση του δείκτη θνησιμότητας. Κατά τη διάρκεια των χρόνων, διεξήχθησαν μελέτες, έρευνες, μετά – αναλύσεις και εκπονήθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες, αναφορικά με τη καλύτερη αντιθρομβωτική θεραπεία σε πάσχοντες από περιφερική αρτηριακή νόσο. Με την βοήθεια των ερευνών, στην παρούσα εργασία εστιάζονται τα νεότερα δεδομένα στην αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο.

Λέξεις – κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή, περιφερική αρτηριακή νόσο

Abstract

More than one hundred million people worldwide are affected by peripheral arterial disease. Peripheral arterial disease equates to coronary heart disease, significantly increasing the risk of major cardiovascular events as well as lower extremity events, being a poor prognosis of mortality rate. Over the years, studies, research, meta-analyses have been conducted and guidelines have been developed for optimal anticoagulant therapy in patients with peripheral arterial disease. With the help of research, the present study focuses on the latest data on anticoagulant therapy in peripheral arterial disease.

Keywords: anticoagulant treatment, peripheral arterial disease

Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract	5
Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	8
1.1 Ορισμός.....	8
1.2 Επιδημιολογία	8
1.3 Παράγοντες κινδύνου	8
1.4 Κλινική εικόνα.....	9
1.5 Διάγνωση.....	9
1.6 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και στα κάτω άκρα.....	9
1.7 Αντιμετώπιση – Αντιθρομβωτική Αγωγή.....	10
Κεφάλαιο 2: Περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων.....	11
2.1 Γενική θεώρηση.....	11
2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή	12
2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου.....	14
2.3.1 Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης.....	14
2.3.2 Ενδοαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης.....	15
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	17
3.1 Αντιαμοπεταλιακή αγωγή.....	17
3.2 Αντιπηκτική Αγωγή.....	22
3.3 Μετά – αναλύσεις.....	24
3.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες	27
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....	33
Βιβλιογραφία.....	36

Εισαγωγή

Η παρούσα διπλωματική εργασία αναφέρεται στην περιφερική αρτηριακή νόσο, και πιο συγκεκριμένα στην αντιθρομβωτική αγωγή της περιφερικής αρτηριακής νόσου των κάτω άκρων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία διαρθρώνεται ως ακολούθως: Στο κεφάλαιο 1, παρουσιάζονται οι εισαγωγικές πληροφορίες του παρόντος θέματος, όπως για παράδειγμα η επιδημιολογία, οι παράγοντες κινδύνου, η κλινική εικόνα της νόσου, η διάγνωση, οι επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και στα κάτω άκρα, και η αντιμετώπιση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Στο κεφάλαιο 2, αναλύεται η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων. Στα κεφάλαια 3 και 4, περιγράφονται τα αποτελέσματα της περιφερικής αρτηριακής νόσου και τα συμπεράσματα αυτής, αντίστοιχα.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Ορισμός

Χρόνια επιδεινούμενη σταδιακά νόσος αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας είναι ουσιαστικά η περιφερική αρτηριακή νόσος, η οποία μπορεί να προκαλέσει αποφράξεις ή στενώσεις του αυλού των αρτηριών της περιφερικής κυκλοφορίας ^[1]. Όλες οι αρτηρίες περιλαμβάνονται στην έννοια της περιφερικής αρτηριακής νόσου, εκτός της αορτής, των ενδοκρινών αρτηριών, και των στεφανιαίων αρτηριών. Αντίθετα, η καρδιολογική επιχείρηση της Αμερικής χαρακτηρίζει την περιφερική αρτηριακή νόσο σαν την νόσο των κάτω και άνω άκρων ^[3,4]. Συχνά, η περιφερική αρτηριακή νόσος σχετίζεται με την συγκεκριμένη νόσο των κάτω άκρων.

1.2 Επιδημιολογία

Πάνω από διακόσια εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από την συγκεκριμένη νόσο ^[5]. Σε αυτό τον αριθμό, περιλαμβάνονται σχεδόν σε ποσοστό 15% των πασχόντων ηλικίας πάνω από 70 χρονών ^[6]. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, πάνω από είκοσι εκατομμύρια άτομα νοσούν από την αρτηριακή περιφερική νόσο, ενώ σε ποσοστό 2.5% συγκαταλέγεται η επίπτωση της νόσου σε ηλικίες από 40 έως και 59 ετών ανά χρόνο ^[7].

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Όλοι οι μείζονες αθηροσκληρυντικοί παράγοντες κινδύνου συνδυάζονται με την περιφερική αρτηριακή νόσο. Κατά δύο με τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της συγκεκριμένης νόσου σχετίζεται το κάπνισμα ^[8], καθώς παρόμοια κατάσταση ισχύει και για τον σακχαρώδη διαβήτη ^[8]. Με αναφερόμενες αναλογίες πιθανότητας, οι οποίες κυμαίνονται από 1.5 έως και 2.2, μικρότερος αλλά υπαρκτός παρουσιάζεται ο κίνδυνος που αφορά την υπέρταση ^[9]. Πολύπλευρη χαρακτηρίζεται η σχέση ανάμεσα στην περιφερική αρτηριακή νόσο και στην δυσλιπιδαιμία. Η υψηλότερη ολική χοληστερόλη έχει άμεση σχέση με αυξημένο κίνδυνο. Αντίθετα, με

μειωμένο κίνδυνο έχει σχέση η υψηλότερη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλη^[9,10].

1.4 Κλινική εικόνα

Η διαλείπουσα χωλότητα είναι το βασικό και πρώτο κλινικό σύμπτωμα της συγκεκριμένης αναφερόμενης νόσου. Η διαλείπουσα χωλότητα έχει άμεση σχέση με την κόπωση του πάσχοντος άκρου κατά τη βόδιση, το άλγος, τις κράμπες, και την ανακούφιση με την ανάπαυση^[1]. Σε πιο βαριά μορφή μπορεί να εξελιχθεί η διαλείπουσα χωλότητα. Η διαλείπουσα χωλότητα μπορεί να οδηγήσει σε κρίσιμη ισχαιμία του άκρου, όπως για παράδειγμα γάγγραινα, άλγος κατά την ανάπαυση, ή/και έλκη, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών^[15]. Σε περίπτωση κρίσιμης ισχαιμίας του άκρου, μεγάλος θεωρείται ο κίνδυνος μείζονος ακρωτηριασμού. Η περιφερική αρτηριακή νόσος βρίσκεται σε εξέλιξη σε βάθος πενταετίας και το 30% του ποσοστού των πασχόντων της συγκεκριμένης νόσου παρουσιάζει επιδείνωση σε προοδευτικό στάδιο αυτής, το 1 – 5% του ποσοστού εμφανίζει ακρωτηριασμό του άκρου, και το 5 – 20% του ποσοστού των ασθενών παρουσιάζει κρίσιμη ισχαιμία του άκρου^[1].

1.5 Διάγνωση

Ένα σημαντικό εργαλείο διάγνωσης της περιφερειακής αρτηριακής νόσου είναι ο σφυρο – βραχιόνιος δείκτης, ο οποίος αποτελεί τον λόγο της συστολικής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία προς τη συστολική πίεση στις αρτηρίες στο σφυρό. Όταν ο σφυρο – βραχιόνιος είναι ≤ 0.90 , τότε θεωρείται διαγνωστικός για περιφερική αρτηριακή νόσο. Εάν ο σφυρο – βραχιόνιος δείκτης είναι ≥ 1.40 , εξαιτίας της μη αυξανόμενης συμπίεστικότητας των αρτηριών, γίνεται χρήση του δακτυλο – βραχιόνιου δείκτη ο οποίος διαγιγνώσκεται σε τιμές ≤ 0.70 . Ο σφυρο – βραχιόνιος δείκτης είναι το αρχικό εργαλείο διάγνωσης με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες^[2,4,16].

1.6 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και στα κάτω άκρα

Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι μια εκδήλωση της αθηροσκληρυντικής αγγειακής νόσου^[17]. Η περιφερική αρτηριακή νόσος ισοδυναμεί σε κλινικό επίπεδο στη στεφανιαία νόσο^[1]. Αρκετές αγγειακές κοίτες πλήττονται από την αθηροσκληρυντική

νόσο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα πάσχοντες με τη συγκεκριμένο νόσο να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αγγειακού θανάτου, οξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου, και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ^[18].

1.7 Αντιμετώπιση – Αντιθρομβωτική Αγωγή

Η θεραπεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου έχει σαν στόχο τα ακόλουθα ^[17]:

- να αντιμετωπίζονται τα συμπτώματα των κάτω άκρων
- να μειωθεί ο κίνδυνος τόσο των συμβάντων των κάτω άκρων όσο και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων
- να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής

Η απώλεια βάρους, η υγιεινή διατροφή, η χρήση φαρμάκων, η τακτική άσκηση, και η διακοπή του καπνίσματος είναι ορισμένα από τα μέτρα τα οποία χρησιμοποιούνται ^[2]. Σε πάσχοντες ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, η φύση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι διττή. Από τη μία πλευρά, έχει σαν σκοπό να προσληφθούν οι επιπλοκές θρομβοεμβολικής φύσης από τις περιφερικές αρτηρίες. Αντίθετα, από την άλλη πλευρά έχει σαν στόχο να ελαττωθεί ο συνολικός καρδιαγγειακός θάνατος ή η νοσηρότητα εξαιτίας του εμφράγματος ή του εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπρόσθετα, για να διατηρηθεί η βατότητα των αρτηριών, χρησιμοποιείται μετά από χειρουργική ή ενδαγγειακή επέμβαση περιφερικής επαναγγείωσης ^[1]. Για την αντιθρομβωτική αγωγή, έχουν δημιουργηθεί οι κατάλληλες κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς που πάσχουν από την περιφερική αρτηριακή νόσο. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν διεξαχθεί ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, κλινικές μελέτες, και μετά - αναλύσεις ^[2]. Παρόλα αυτά, σε μεγάλη ασάφεια βρίσκεται το ιδανικό αντιθρομβωτικό σχήμα για μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με σταθερή περιφερική αρτηριακή νόσο. Σύμφωνα με μελέτες, παρατηρήθηκε πως η αντιαμοπεταλιακή αγωγή δεν θεωρείται αναγκαία για την ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο.

Κεφάλαιο 2: Περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων

2.1 Γενική θεώρηση

Σαν μια χρόνια προοδευτικά επιδεινούμενη αθηροθρομβωτική νόσο χαρακτηρίζεται η περιφερική αρτηριακή νόσος, προκαλώντας αποφράξεις ή/και στενώσεις των αγγειακών αυλών των αρτηριών που βρίσκονται στην περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία. Από το 2013, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία πήρε την πρωτοβουλία να συμπεριλάβει στην παρούσα νόσο την παθολογία όλων των περιφερικών αγγείων, εκτός αυτών της αορτής, της καρδιάς, και του εγκεφάλου, εισάγοντας την έννοια της νόσου των αρτηριών των κάτω άκρων. Το 2017, η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία υιοθέτησε αυτές τις έννοιες στις κοινές κατευθυντήριες γραμμές που εξέδωσαν για την περιφερική αρτηριακή νόσο ^[25]. Σαν μια ασυμπτωματική νόσος μπορεί να εμφανιστεί η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων σε ορισμένους ασθενείς, η οποία παρουσιάζει αθηρωματικές βλάβες στις περιφερικές αρτηρίες. Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης μπορεί να επηρεαστεί από αυτές τις βλάβες. Αντίθετα, η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων παρουσιάζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς σαν διαλείπουσα χωλότητα, όπου είναι πιθανόν σταδιακά να εξελιχθεί σε βαριά διαλείπουσα χωλότητα, η οποία μπορεί να περιορίζει τις δραστηριότητες της καθημερινότητας, καταλήγοντας σε γάγγραινα. Η ισχαιμία του άκρου μπορεί να προκαλέσει μεγάλο κίνδυνο για μείζονα ακρωτηριασμό, καθώς επίσης και μεγάλο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου.

Σε βάθος πενταετίας, η φυσική εξέλιξη της συμπτωματικής περιφερικής αρτηριακής νόσου αποτελεί την σταδιακή επιβάρυνση της κλινικής εικόνας σε ποσοστό μόλις 30% των πασχόντων. Από 5 έως 20% κυμαίνεται το ποσοστό των ασθενών που βρίσκονται στο στάδιο της κρίσιμης ισχαιμίας, ενώ από 1 έως 5% κυμαίνεται το ποσοστό των ασθενών που υπόκεινται σε ακρωτηριασμό του άκρου. Στην Ευρώπη, η περιφερική αρτηριακή νόσος μπορεί να παρουσιαστεί σε πάνω από 20 εκατομμύρια άτομα. Αντίθετα, ο επιπολασμός της νόσου είναι 15 – 20% σε ηλικίες άνω των 70 ετών και 2.5% σε ηλικίες 40 – 59 ετών ^[26, 27]. Εκτός από την αιμάτωση των κάτω άκρων, η περιφερική αρτηριακή νόσος χαρακτηρίζεται σαν κλινικό ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου, αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που βασίζεται σε αγγειακό θάνατο,

υψηλό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα, και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρόλα αυτά, αξίζει να ειπωθεί πως η θρόμβωση αποτέλεσμα αθηρωμάτωσης προσβάλλει αρκετά συχνά πάνω από μία αγγειακές περιοχές. Όμως, στην περίπτωση της συγκεκριμένης νόσου προσβάλλονται συχνά οι στεφανιαίες αρτηρίες, αλλά και η εγκεφαλική κυκλοφορία. Ωστόσο, είναι μία άσχημη πρόγνωση του δείκτη θνησιμότητας. Αυτό συμβαίνει διότι η επιβίωση των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο παρουσιάζεται μειωμένη σε ποσοστό 30 – 60%, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ανάλογης ηλικίας.

2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή

Η φύση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι διττή σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο. Η αντιθρομβωτική αγωγή έχει σκοπό να μειώσει την πιθανότητα του καρδιαγγειακού θανάτου ή/και την νοσηρότητα από ένα ισχαιμικό επεισόδιο, καθώς και να προλαμβάνει τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές από τις περιφερικές αρτηρίες. Επιπρόσθετα, η αντιθρομβωτική αγωγή συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στο να βελτιωθεί και να διατηρηθεί η αρτηριακή βατότητα ύστερα από ενδοαγγειακές ή ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις περιφερικής επαναγγείωσης. Με βάση τα νεότερα δεδομένα, ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου θεωρείται ανεπαρκής σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ώστε να μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Επομένως, αυτό έχει σαν συνέπεια την επανεξέταση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Με την μείωση του κινδύνου θρόμβωσης, ο κίνδυνος των οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων μπορεί να μειωθεί από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Έχει παρατηρηθεί από μελέτες πως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από οποιοδήποτε σοβαρό αγγειακό συμβάν σε ποσοστό μόλις 25%, την αγγειακή θνησιμότητα σε ποσοστό 15%, και τα μη θανατηφόρα AMI και Stroke σε ποσοστά 35% και 25%, αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει μεταξύ ενός μεγάλου εύρους αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νοσημάτων ^[28]. Σε ποσοστό 23% ήταν η μείωση των σοβαρών αγγειακών συμβάντων σε ασθενείς που έπασχαν από την περιφερική αρτηριακή νόσο, όντας ίδιο σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση επαναγγείωσης με περιφερική παράκαμψη ή διαδερμική αγγειοπλαστική, και σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα.

Παρόλα τα διάφορα αντιθρομβωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση, η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή για τους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή

νόσο δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Αυτό συμβαίνει διότι μέχρι πρόσφατα υπήρχε περιορισμών των δεδομένων από μελέτες που εστιάζονται στην περιφερική αρτηριακή νόσο, ώστε να υποστηρίξουν αδιαμφισβήτητες και σαφείς οδηγίες. Διάφορες μετά – αναλύσεις υποστηρίζουν την μη ύπαρξη αποδείξεων για κάποιο συγκεκριμένο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο στην περιφερική αρτηριακή νόσο. Τα φάρμακα που χορηγούνται κυρίως στην περιφερική αρτηριακή νόσο είναι τα αντιαιμοπεταλιακά (κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη). Αξίζει να σημειωθεί πως η πλειονότητα δεδομένων προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων με περιφερική αρτηριακή νόσο που περιέχονται σε έρευνες. Σύμφωνα με μελέτη, την λεγόμενη Carpie, υποστηρίζεται πως η κλοπιδογρέλη υπερτερεί της ασπιρίνης σε ασθενείς με AMI, Stroke, ή/και περιφερική αρτηριακή νόσο, μειώνοντας ακόμη περισσότερο τα σημαντικά αγγειακά συμβάντα σε ποσοστό μόλις 8.7% ^[31]. Για χρονικό διάστημα περίπου δύο χρόνων, η απόλυτη μείωση του κινδύνου βρισκόταν σε ποσοστό 1.9%. Στην υποομάδα που ανήκαν οι ασθενείς που έπασχαν από την περιφερική αρτηριακή νόσο, η θεραπεία με την χρήση κλοπιδογρέλης συντέλεσε σε περαιτέρω μείωση του σχετικού κινδύνου (24%), καθώς και περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (0.51% / χρόνο), συγκριτικά με την ασπιρίνη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με κλοπιδογρέλη εμφάνισε παρόμοια ποσοστά σε αιμορραγικές επιπλοκές ^[31].

Σε άλλη μελέτη, την λεγόμενη Charisma, παρατηρήθηκε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ήταν οριακά ανώτερη από την θεραπεία με ασπιρίνη ^[30].

Στα δύο προαναφερθέντα φάρμακα, οι αυξανόμενες ενδείξεις για ύπαρξη αντίστασης προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία σε αξιοσημείωτο αριθμό ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο. Το 2010, το FDA της Αμερικής προειδοποίησε για τη ελαττωμένη αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε ποσοστό 2 – 14% του συνολικού πληθυσμού, μην επιτρέποντας να ενεργοποιηθεί η κλοπιδογρέλη από προφάρμακο στον ενεργό μεταβολίτη του. Αντίθετα, έρευνες υποστηρίζουν πως τα κλινικά αποτελέσματα της ενδαγγειακής θεραπείας για την περιφερική αρτηριακή νόσο επηρεάζεται από την υψηλή αιμοπεταλιακή δραστηριότητα ^[32, 33].

Στην περιφερική αρτηριακή νόσο, η αποκλειστικά αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται σπανιότερα, και στηρίζεται συνήθως όχι σε ισχυρά δεδομένα ερευνών, αλλά σε

εμπειρική θεώρηση. Η προσθήκη των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ στην κλοπιδογρέλη ή στην ασπιρίνη δεν υπερτερεί έναντι της μονοθεραπείας με κάποιο από αυτά, όντας πιθανότατα επιβλαβής εξαιτίας αξιοσημείωτης αύξησης πιθανότητας για μείζονα αιμορραγία ^[34, 35].

Σε μη συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων παρατηρείται πως ο κίνδυνος AMI, Stroke, και εν γένει αγγειακού θανάτου μπορεί να μειωθεί από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ^[36, 37]. Χαρακτηρίζεται αμφίβολο εάν η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προσφέρει κάποιο όφελος σαν πρωτογενής πρόληψη σε ασθενείς με πιθανή ανάπτυξη PAD ^[38, 39].

Στην σημερινή εποχή, υπάρχει έλλειψη συναίνεσης αναφορικά με τον τύπο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η οποία οφείλει να γίνεται χρήση σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων. Ωστόσο, υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από διαφορετικές εταιρείες που ουσιαστικά αποδέχονται τη χρήση κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[38, 39]. Σε μια πιο πρόσφατη μετά – ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, πραγματοποιήθηκε ανάλυση δεδομένων, καθώς και σύγκριση με placebo θεραπεία, αντιαιμοπεταλιακά θεραπευτικά πρωτόκολλα από πάνω από σαράντα έρευνες, που περιελάμβαναν περίπου 34.518 πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο ^[36]. Με βάση την ανάλυση μονοθεραπειών με ασπιρίνη, ορισμένες ουσίες (picotamide, voraparaxar, σιλοσταζόλη) δεν ήταν αποτελεσματικές στο να μειωθούν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ύστερα από μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη ή με τικλοπιδίνη, διπλής θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη και διπλής θεραπείας με τικαγρελόρη και ασπιρίνη ^[40].

2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου

2.3.1 Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης

Σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο, οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή επέμβαση επαναιμάτωσης, έχει παρατηρηθεί πως η κλοπιδογρέλη και η ασπιρίνη βελτιώνουν την βατότητα των χειρουργικών παρακάμψεων, χορηγώντας τα μετεγχειρητικά σε όλους τους πάσχοντες ^[41]. Σε μια μετά – ανάλυση, παρατηρήθηκε

πως η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη μείωσε σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο μειζόνων ακρωτηριασμών ακόλουθα περιφερικών επεμβάσεων επαναγγείωσης, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας ^[40]. Επιπρόσθετα, η συνδυασμένη θεραπεία κλοπιδογρέλης – ασπιρίνης βελτιώνει την βατότητα μόνο των χειρουργικών παρακάμψεων με συνθετικό μόσχευμα κάτω από το γόνατο ^[38, 42].

Τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή ύστερα από ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Ενδείκνυται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης. Η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού σκευάσματος εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου ^[43].

2.3.2 Ενδοαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή/και ασπιρίνη κρίνεται αναγκαία σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο, οι οποίοι υποβάλλονται σε ενδοαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, τόσο για την μείωση των περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών συμβάντων όσο και για την αύξηση της βατότητας αυτών των παρεμβάσεων και την μείωση των περιεγχειρητικών θρομβώσεων ^[38].

Δεν υπάρχει πλήρης τεκμηρίωση αναφορικά με την ανάγκη να χορηγηθεί ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης – ασπιρίνης στις ενδοαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Σύμφωνα με μελέτες, υποστηρίζεται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη χαρακτηρίζεται ανώτερη για πάνω από έξι μήνες ύστερα από την επέμβαση ^[32, 44]. Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συνιστάται με επιφύλαξη σε πάσχοντες με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο και κρίσιμη ισχαιμία που προγραμματίστηκαν για περιφερική ενδοαγγειακή επαναιμάτωση ^[34, 38]. Οι έρευνες χορηγούν την συγκεκριμένη θεραπεία για περίπου 6 μήνες έως και ένα χρόνο ^[32, 44]. Όμως, πρόσφατες μετά – αναλύσεις καρδιολογικών μελετών υποστηρίζουν πως η εξαμηνιαία διάρκεια πιθανώς να θεωρείται ασφαλής ^[46].

Τα δεδομένα για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ενδοαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Μετά από ενδοαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης, η προσθήκη κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης μπορεί να εφαρμοσθεί σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Η διάρκεια της συνδυαστικής θεραπείας θα πρέπει να είναι το δυνατόν συντομότερη και πάντα σχετιζόμενη με την κλινική ένδειξη και τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η μονή θεραπεία με ασπιρίνη χαρακτηρίζεται σαν αποδεκτή σαν πρότυπο της θεραπείας για ασυμπτωματικούς πάσχοντες με περιφερική αρτηριακή νόσο, όντας ο πιο χρησιμοποιούμενος παγκοσμίως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας για την συγκεκριμένη νόσο ^[47]. Αυτά τα στοιχεία αντλήθηκαν από την μετά – ανάλυση Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) που ανέφερε μια ελάττωση σε ποσοστό πάνω από 20% όπου συγκαταλέγεται στα σοβαρά αγγειακά επεισόδια σε πάσχοντες από περιφερική αρτηριακή νόσο υπό αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ^[48].

Σύμφωνα με έρευνα, παρατηρήθηκε ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (77.6%) ^[50].

Σύμφωνα με μετά – ανάλυση, η οποία αφορούσε την ασπιρίνη σε συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, έδειξε μια τάση μείωσης του καρδιαγγειακού θανάτου, των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων, και της συνολικής θνησιμότητας ^[55].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ασπιρίνη παραμένει αποτελεσματική στο να προληφθούν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σε συμπτωματικούς πάσχοντες με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[53, 55]. Αντίθετα, ο ρόλος της ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο είναι περιορισμένος ^[67].

Σε ένα γενικότερο πληθυσμό, διεξήχθη έρευνα σε πάσχοντες που διέθεταν $ABI \leq 0.95$ και δίχως κάποιο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, να λάβουν ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. Πειστική θεωρείται η συνολική έλλειψη αποτελεσματικότητας στην ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο, παρόλο την μη διαθεσιμότητα των πρόσθετων δεδομένων ώστε να διακριθούν αυτά τα άτομα με πολύ μειωμένα επίπεδα ABI ^[68].

Μεγαλύτερη μείωση σχετικού κινδύνου για μείζον καρδιαγγειακό συμβάν παρουσιάζει η χρήση θειενοπυριδίνων (κλοπιδογρέλη) σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο,

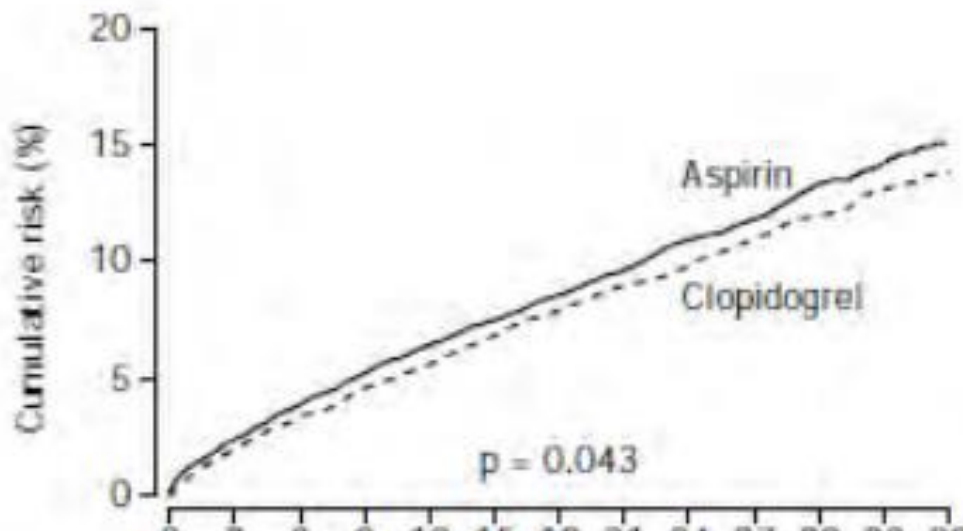
συγκριτικά με την ασπιρίνη ^[69, 70]. Αυτό αποδεικνύεται μέσω στοιχείων από κλινικές δοκιμές με την εμφάνιση εναλλακτικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Η ασπιρίνη λειτουργεί διαφορετικά από τις θειενοπυριδίνες. Στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, οι θειενοπυριδίνες έχουν σαν επιλεκτικό στόχο τον υποδοχέα διφωσφορικής αδενοσίνης, αναστέλλοντας την συσσωμάτωση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η μελέτη Carpie ερεύνησε την ασπιρίνη συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη ώστε να προληφθούν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε πάσχοντες με αθηροσκληρωτική, συμπτωματική, γνωστή αγγειακή νόσο ^[70].

Στο σύνολο της μελέτης, παρουσιάστηκε μείωση σε ποσοστό 8.7% στα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου, στα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ή/και στον αγγειακό θάνατο με την θεραπεία της κλοπιδογρέλης (**Εικόνα 1**) ^[70].

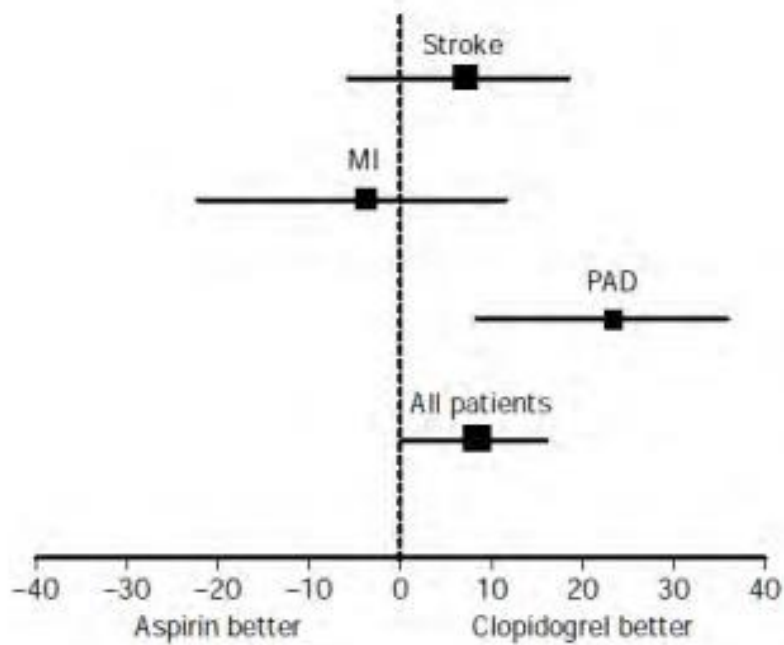
Παρόλα αυτά, αυτό το συμπέρασμα προέκυψε εξαιτίας της υποομάδας των πασχόντων με περιφερική αρτηριακή νόσο. Πιο συγκεκριμένα, η υποομάδα των συμπτωματικών ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο στα κατώτερα άκρα παρουσίασε μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ποσοστό 23.8% ύστερα από την ασπιρίνη συγκριτικά με την θεραπεία με κλοπιδογρέλη, όντας η μοναδική υποομάδα που κατείχε σημαντική ισχύ η κλοπιδογρέλη (**Εικόνα 2**) ^[70].

Η σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία είχε σαν επίπτωση την ελάχιστη αύξηση σε ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη. Αυτή η αύξηση ήταν ίδια εντός της ομάδας πασχόντων με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[70].

Αναφορικά με την ασπιρίνη, η δόση 75 – 150mg την ημέρα οφείλει να είναι η κατάλληλη. Αυτό συμβαίνει διότι παρατηρήθηκε σε έρευνες όπου συγκρίθηκαν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα με τη χρήση ασπιρίνης σε πάσχοντες από καρδιαγγειακή νόσο, πως οι δόσεις ασπιρίνης 75 – 150mg διέθεταν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τις υψηλότερες δοσολογίες προκαλώντας όμως πιο μικρό ποσοστό επιπλοκών από το γαστρεντερικό ^[55].



Εικόνα 1: Το σύνολο του κινδύνου του αγγειακού θανάτου, του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.



Εικόνα 2: Κίνδυνος μη αύξησης και ποσοστό 95% των ορίων εμπιστοσύνης ανά υποομάδα ασθένειας.

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Ύστερα από κατάλληλη έρευνα, σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν στεφανιαία νόσο έχει εδραιωθεί το όφελος της θειενοπυριδίνη με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, όπου έγινε προσθήκη στη χρήση της ασπιρίνης. Μέσω αυτής της μελέτης, παρατηρήθηκε πως το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, και του οξέως εμφράγματος μειώθηκε με την προσθήκη ασπιρίνης στην κλοπιδογρέλη ^[95]. Σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας θεωρείται πρωτοπόρος στην παρούσα κλινική έρευνα. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς με συνυπάρχουσα περιφερική αρτηριακή νόσο, οι επιδράσεις της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί. Μετά από έρευνα ^[74, 96], παρατηρήθηκε πως τρεις στους πέντε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο μπορεί να πάσχουν ταυτόχρονα από κάποια καρδιαγγειακή νόσο ή/και στεφανιαία νόσο.

Πάσχοντες με χρόνια σταθερή νόσο σε πολλαπλές αγγειακές δομές έχουν δοκιμάσει τον συνδυασμό της ασπιρίνης με την κλοπιδογρέλη ^[100].

Αναφορικά με τα ποσοστά των πασχόντων με μέτρια αιμορραγία, πιο υψηλά ποσοστά αιμορραγίας παρουσίασε η προσθήκη της κλοπιδογρέλης.

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πως σύμφωνα με τα στατιστικά οι συμπτωματικοί πάσχοντες παρουσίαζαν πιο χαμηλά ποσοστά μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων στην ομάδα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, σε σύγκριση με την ασπιρίνη ^[99].

Στην υποομάδα ασθενών με τεκμηριωμένη περιφερική αρτηριακή νόσο, στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δεν παρατηρήθηκε κάποια μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων ^[74].

Παρά το γεγονός ότι οι πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρουσίασαν στατιστικά πιο χαμηλά ποσοστά οξέως εμφράγματος, καθώς και νοσηλείας για ισχαιμικά επεισόδια, σε αντίθεση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο ασπιρίνη, θα πρέπει να υπάρξει προσεκτική ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων. Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυξάνουν την πιθανότητα, αλλά δεν αποδεικνύουν ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία νε έχει ανωτερότητα από τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ^[74].

Μεταξύ των ασθενών με PAD και στεφανιαία νόσο, το νογαραχαρ απέδωσε σημαντική μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων. Όμως, με αυτό αυξήθηκε η μέτρια έως σοβαρή αιμορραγία ^[101].

Στην υπο – ομάδα ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο, με την προσθήκη νοραραχαλ σε έναν δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, είχε σαν αποτέλεσμα πιο ελάχιστες νοσοκομειακές εισαγωγές για οξεία ισχαιμία των άκρων και επαναγγείωση περιφερικής αρτηρίας ^[101].

Επιπρόσθετα, σε έρευνα εξετάστηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του νοραραχαλ σε πάσχοντες από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Παρουσιάστηκε αύξηση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στο σύνολο της έρευνας και στην υπο – ομάδα ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[102]. Δεν παρουσιάστηκε κάποια σημαντική μείωση των περιφερικών επεμβάσεων επαναγγείωσης και ακρωτηριασμών κάτω άκρων. Ο κίνδυνος αιμορραγίας θεωρήθηκε πιο υψηλός στο σύνολο της έρευνας και στην υπο – ομάδα περιφερικής αρτηριακής νόσου ^[102].

Η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε συγχορήγηση με ασπιρίνη εξετάστηκε σε αντίστοιχη έρευνα ^[103, 104]. Η έρευνα παρουσίασε σημαντικά πιο χαμηλό ποσοστό στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα με το συνδυασμό τικαγρελόρης και ασπιρίνης, συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαία συμβάντα. Σε μια ανάλυση υπο – ομάδων ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν ποσοτικά πιο χαμηλά με την τικαγρελόρη και την ασπιρίνη ^[103, 104].

Υπο – αναλύσεις των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο παρέχουν δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ^[107 – 109]. Μεταξύ του συνολικού πληθυσμού των ασθενών, η κλοπιδογρέλη μαζί με την ασπιρίνη δεν μείωσε σημαντικά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, αυξάνοντας διπλάσια την αιμορραγία ^[110]. Ωστόσο, μια ανάλυση υπο – ομάδων πρότεινε ένα πλεονέκτημα της παρατεταμένης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο, στους οποίους δεν παρουσιάστηκε αύξηση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων ^[108]. Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης για την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρουσίασαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, όταν πραγματοποιήθηκε χορήγηση για 30 έναντι 12 μηνών, και έναν αριθμητικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης στην υπο – ομάδα ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[108, 109].

3.2 Αντιπηκτική Αγωγή

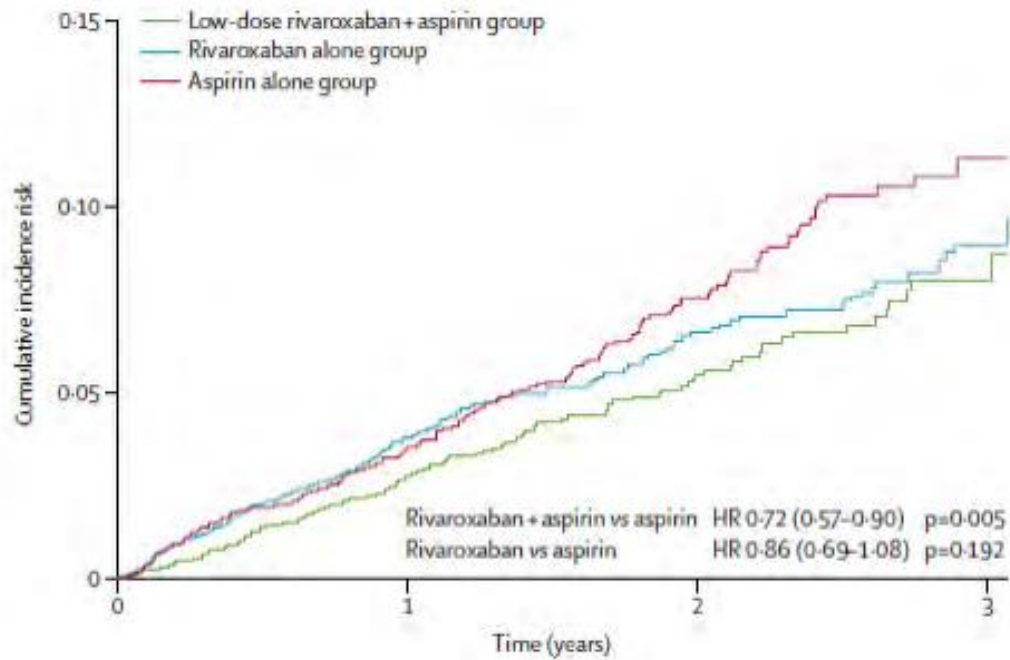
Σύμφωνα με μελέτη, παρατηρήθηκε πως τόσο τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όσο και η σοβαρή ισχαιμία δεν μειώθηκαν από τον συνδυασμό αντιπηκτικού με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συγκριτικά με την απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ^[60].

Τα αντιΧα από του στόματος αντιπηκτικά εξετάστηκαν σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο ^[61]. Αυτή η μελέτη, κατηγοριοποίησε τους πάσχοντες σε ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει μόνο ασπιρίνη 100mg μια φορά την ημέρα, τη δεύτερη να λαμβάνει μόνο ριβαροξαμπάνη 5mg δύο φορές την ημέρα, και την τρίτη να λαμβάνει συνδυασμό ριβαροξαμπάνης 2.5mg δύο φορές την ημέρα με ασπιρίνη 100mg μια φορά την ημέρα ^[62]. Το τελευταίο δοσολογικό σχήμα βασίστηκε σε μία δοκιμή, η οποία εξέτασε την προσθήκη ύστερα από την οξεία στεφανιαία πάθηση ^[61]. Το βασικό αποτέλεσμα αποτέλεσε τον συνδυασμό εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού θανάτου, ή οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η σύνδεση τόσο της ριβαροξαμπάνης όσο και της ασπιρίνης δεν παρουσίασε αύξηση σε ποσοστό μόλις 24% των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων και μια μείωση κατά 18% στη συνολική θνητότητα συγκριτικά με τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη. Ο συνδυασμός των 2.5mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές την ημέρα με ασπιρίνη μείωσαν τόσο το σκέλος των κάτω άκρων (**Εικόνα 4**), όσο και το σκέλος των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (**Εικόνα 3**).

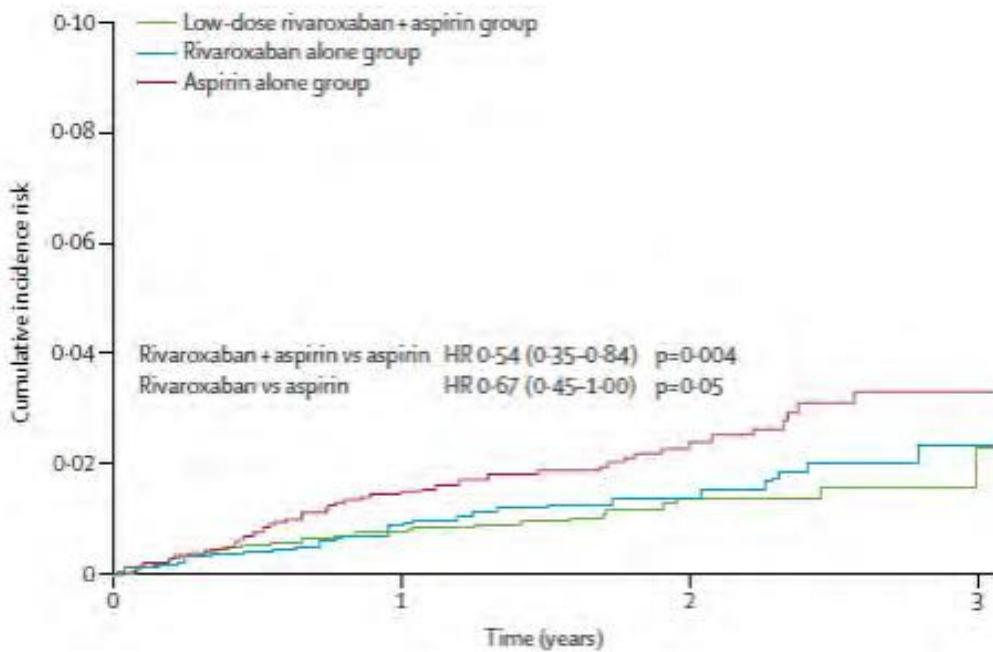
Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού με ασπιρίνη είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθούν οι μείζονες αιμορραγίες σε ποσοστό 61%. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης 2.5mg δύο φορές την ημέρα αποτελεί τη μόνη αντιθρομβωτική επιλογή μέχρι σήμερα που έδειξε βέβαιη μείωση τόσο της θνητότητας, όσο και ταυτόχρονα των επιπλοκών από καρδιαγγειακό και κάτω άκρα, συγκριτικά με την ασπιρίνη ^[64, 65].

Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 5mg έδειξε μόνο σημαντική μείωση των μείζονων συμβάντων των κάτω άκρων σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο, χωρίς όμως μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (**Εικόνα 4**) και σχετίστηκε παρόμοια με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας ^[66]. Η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 5mg δυο φορές την ημέρα δεν μείωσε τον κίνδυνο ενδοκρινούς αιμορραγίας ^[62]. Στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, η μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν παρουσίασε κάποιο κλινικό όφελος αναφορικά με τα μείζονα

καρδιαγγειακά συμβάντα, στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, και στα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων [66].



Εικόνα 3: Συνολική επίπτωση ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο.



Εικόνα 4: Συνολική επίπτωση ως προς τα μείζονα συμβάντα κάτω άκρων, συμπεριλαμβανομένων και των μείζονων ακρωτηριασμών κάτω άκρων.

3.3 Μετά – αναλύσεις

Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς που πάσχουν από την περιφερική αρτηριακή νόσο παίζει σημαντικό ρόλο. Η μείωση του κινδύνου των θρομβώσεων, ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιείται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, στοχεύει στο να μειθούν τα οξέα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Σε μία μετά – ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, ερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε πάσχοντες από αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια. Παρατηρήθηκε πως ο συνολικός κίνδυνος των σοβαρών αγγειακών συμβάντων μειώθηκε σε ποσοστό 25%. Αντίθετα, σε ποσοστό περίπου 35% μειώθηκαν τα μη θανατηφόρα οξέα εμφράγματα, σε ποσοστό 25% μειώθηκαν τα εγκεφαλικά επεισόδια, και σε ποσοστό 15% μειώθηκε η αγγειακή θνησιμότητα ^[48]. Στη μετά – ανάλυση, παρουσιάστηκε μείωση κατά 23% σε σοβαρά αγγειακά συμβάντα. Αυτό ήταν παρόμοιο σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο επαναγγείωσης με αρτηριακή παράκαμψη και με διαδερμική

αγγειοπλαστική, καθώς και σε ασθενείς που έπασχαν από διαλείπουσα χωλότητα ^[48, 49].

Σε διαφορετική μετά – ανάλυση, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης με ή χωρίς διπυριδαμόλη έναντι εικονικού φαρμάκου των καρδιαγγειακών συμβάντων σε πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε πως η ασπιρίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ποσοστό 34%, χωρίς όμως να παρατηρηθεί μείωση της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας ^[55].

Σε μια διαφορετική έρευνα, διερευνήθηκαν τα οφέλη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έναντι της μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνητότητας. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε παράκαμψη ή διαδερμική αγγειοπλαστική. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε πως η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων περιφερικών επαναγγειώσεων. Συγκριτικά με την μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση των μεγάλων αιμορραγικών επιπλοκών. Πάνω από έξι μήνες υπολογίζεται η διάρκεια της χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Όμως, η μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης ήταν περίπου 36 μήνες. Συμπερασματικά, η απλή συγκριτικά με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στη συμπτωματική PAD σχετίζεται με τα ακόλουθα ^[56]:

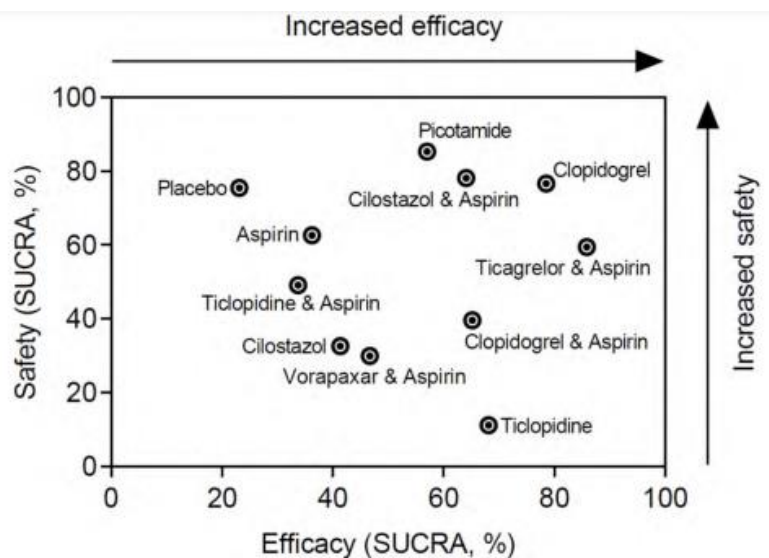
- σημαντικά μικρότερο αριθμό επαναλαμβανόμενων επαναγγειώσεων
- σημαντική μείωση της θνησιμότητας
- καμία σημαντική αύξηση στις μεγάλες αιμορραγικές επιπλοκές

Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σαν το βασικό αντιθρομβωτικό θεραπευτικό σχήμα σε συμπτωματικούς πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο στην παρούσα έρευνα που βασίζεται πιο πολύ σε έρευνες παρατήρησης, δίχως διευκρίνιση της βέλτιστης διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ^[56].

Η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που πάσχουν από την περιφερική αρτηριακή νόσο διερευνήθηκε σε μια πρόσφατη μετά – ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση συγκεκριμένων μοντέλων, διάφορα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εξετάστηκαν σαν μονοθεραπείες συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν τα ακόλουθα ^[57]:

- οι μείζονες ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων
- τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα

Οι μονοθεραπείες με ασπιρίνη, σιλοσταζόλη, vorapaxar και picotamide ήταν αναποτελεσματικές στο να μειωθούν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Ύστερα από την μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Αναφορικά με την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικλοπιδίνη, vorapaxar, καθώς και συνδυασμό κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη. Άρα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι πιθανόν να προκαλέσει μείωση του ρυθμού των μείζονων ακρωτηριασμών των κάτω άκρων μετά από επαναγγείωση, επιφέροντας όμως πιο υψηλό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Με βάση τα παραπάνω, η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη παρουσίασε το ευνοϊκότερο προφίλ οφέλους – ζημίας (**Εικόνα 5**). Συμπερασματικά, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, χορηγώντας την δια βίου ^[57].



Εικόνα 5: Κόστος – όφελος από τους διαφορετικούς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.

Σε μια διαφορετική έρευνα, ερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της έντονης αντιθρομβωτικής αγωγής των κάτω άκρων σε νοσούντες με χρόνια αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων [58]. Στη μελέτη, συμπεριελήφθησαν πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων σε τυχαίοποιημένη κατανομή σε περισσότερο ή λιγότερο εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία. Επιπρόσθετα, εξετάστηκε η επαναγγείωση και ο ακρωτηριασμός των άκρων. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφράγματος, στη συνολική θνητότητα, και στον καρδιαγγειακό θάνατο. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας αυξήθηκε [58].

3.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες

IMEΘΑ

Το 2016, το IMEΘΑ (Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή) πρόβαλε τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο και στη συνέχεια το 2021 αναθεωρήθηκαν μερικώς και επικαιροποιήθηκαν. Παρακάτω (**Πίνακας 1**), παρουσιάζονται συνοπτικά οι αρχικές κατευθυντήριες οδηγίες του IMEΘΑ [51]

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες για την περιφερική αρτηριακή νόσο.

Ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (>0.90 ή <1.0)	Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αμφισβητήσιμη	Δεν καθίσταται κατάλληλη η χρησιμοποίηση της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	Αναφορικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, δεν καθίσταται δυνατή η προσθήκη κουμαρινικών αντιπηκτικών
Ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο τεκμηριωμένη ($ABI \leq 0.90$)	Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δια βίου με ημερήσια χορήγηση κλοπιδογρέλης ή/και ασπιρίνης		
Συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο	1) Δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ημερήσια χορήγηση και χαμηλή δόση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης 2) Σιλοσταζόλη 100mg δυο φορές ημερησίως επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου για αύξηση της απόστασης βάρδισης		
Επίπεδο Τεκμηρίωσης – Σύστασης (ET – Σ):			

ισχυρό, μέτριο και
ασθενές

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο συνιστάται να λαμβάνουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη 75mg μία φορά την ημέρα, ενώ η χαμηλή δόση ασπιρίνης ενδεχομένως προτιμάται σε αυτούς τους πάσχοντες που διαθέτουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^[51].

Αναφορικά με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη σε συμπτωματικούς πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΙΜΕΘΑ υποστηρίζουν ότι δεν υπερτερεί σημαντικά της μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σχετικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, ενώ παρατηρείται πως αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ^[51].

Σε ασθενείς με ασυμπτωματική και ταυτόχρονα τεκμηριωμένη περιφερική αρτηριακή νόσο, η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη, ημερησίως, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, και γενικότερα αγγειακού θανάτου. Η χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θεωρείται αμφισβητήσιμη σε περίπτωση υποψίας ανάπτυξης της περιφερικής αρτηριακής νόσου ^[51].

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

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία και η Αμερικανική Εταιρεία Αγγειοχειρουργικής, καθώς και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία έχουν διεξάγει μελέτες αναφορικά με τη χρήση αντιθρομβωτικών θεραπειών στην περιφερική αρτηριακή νόσο ^[52 – 54].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες AHA/ACC 2016 περιφερική αρτηριακή νόσο υποστηρίζουν πως η χρησιμότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δεν είναι σωστά τεκμηριωμένη στους συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ^[53]. Ωστόσο, αναφέρει ότι η διπλή

αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να είναι λογική για την μείωση των συμβάντων των άκρων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιφερική επαναγγείωση ^[53]. Ύστερα από την ενδοαγγειακή επαναγγείωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες SVS και ESC/ESVS προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για πάνω από ένα μήνα ^[52, 54]. Επιπρόσθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC/ESVS συνιστούν την εξέταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ύστερα από χειρουργική παράκαμψη με αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ ύστερα από την φλεβική παράκαμψη κάτω από το γόνατο και με συνθετικό μόσχευμα κάτω από το γόνατο ^[54, 52].

Οι κατευθυντήριες γραμμές διαφέρουν από τις συνιστώμενες θεραπευτικές αγωγές για ασυμπτωματικούς πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο. Η AHA/ACC συνιστά ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι λογική αν το ABI είναι ≤ 0.90 ^[53]. Παρακάτω (**Πίνακας 2**), παρουσιάζονται συνοπτικά οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε σταθερή περιφερική αρτηριακή νόσο ^[52].

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε περιφερική αρτηριακή νόσο.

	ESC 2017	AHA/ACC 2016	SVS 2015
Ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο	Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν προτιμώνται συστηματικά	Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θεωρείται λογική σε $ABI \leq 0.90$ Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θεωρείται αβέβαιη, αναφορικά με την χρησιμότητά της, σε $ABI 0.91 - 0.99$	Καμία σύσταση
Συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο	Κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη για μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή Η ασπιρίνη δεν προτιμάται συχνά σε σχέση με την κλοπιδογρέλη	Ασπιρίνη (75 – 325mg) ή κλοπιδογρέλη (75mg) για μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή Η χρησιμότητα της ασπιρίνης + κλοπιδογρέλης ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν είναι καλά τεκμηριωμένη Η αντιπηκτική	Η ασπιρίνη 75 – 325mg Η κλοπιδογρέλη 75mg είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση έναντι της ασπιρίνης

		αγωγή δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων	
--	--	---	--

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Σε παγκόσμιο επίπεδο, πάνω από εκατό εκατομμύρια περίπου άτομα επηρεάζονται από την περιφερική αρτηριακή νόσο ^[71]. Σε αρκετά μεγάλο ποσοστό παρουσιάζονται οι ασυμπτωματική ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, ενώ μόνο το 5% των ασθενών εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα ^[72]. Η PAD αποτελεί ουσιαστικά μια εκδήλωση της αθηροσκληρυντικής αγγειακής νόσου ^[73]. Η περιφερική αρτηριακή νόσος ισοδυναμεί με την στεφανιαία νόσο ^[51]. Βάσει ερευνών, 3 στους 5 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο πάσχουν ταυτόχρονα από κάποια καρδιαγγειακή νόσο ή/και στεφανιαία νόσο ^[74]. Πιο συγκεκριμένα, σε ποσοστό περίπου 40% των ασθενών παρουσιάζουν ταυτόχρονα περιφερική αρτηριακή νόσο και στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, το 13% των ασθενών πάσχει από πολυαγγειακή νόσο με πάνω από δύο αγγειακές κοίτες. Αυτό καθιστά τους συμπτωματικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ευάλωτους σε υψηλότερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα, καρδιαγγειακό θάνατο, αυξημένη θνησιμότητα, ακρωτηριασμό άκρου, και επιδείνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου ^[74, 75, 76].

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του ESC/ESVS 2017 που αφορούν την διαχείριση της περιφερικής αρτηριακής νόσου συνιστούν για τους συμπτωματικούς ασθενείς με την συγκεκριμένη νόσο μονοθεραπεία με τη χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είτε με ασπιρίνη ή με κλοπιδογρέλη ^[52].

Παρόλα αυτά, παρατηρείται πως για αυτούς τους ασθενείς, η ασπιρίνη είναι η πιο συχνή θεραπευτική επιλογή ^[77]. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2016 για τη συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο είναι προτιμότερη η χρησιμοποίηση της σιλοσταζόλης ώστε να αυξηθεί η απόσταση βάδισης, ενώ προτείνεται και η αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη ^[53, 78].

Αναφορικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με την περιφερική αρτηριακή νόσο, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δεν ενδείκνυται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Παρόλο που υπάρχει περιορισμός των δεδομένων από τις κλινικές μελέτες αναφορικά με την ασυμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο, από τις υπάρχουσες κλινικές έρευνες δε παρατηρείται κάποιο κλινικό όφελος από τη χρησιμοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ^[52, 68].

Ένα αρκετά μικρό όφελος μπορεί να προσφέρει η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς, ώστε να προληφθούν τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Παράλληλα, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί ταυτόχρονα [79]. Συνεπώς, αμφιλεγόμενες θεωρούνται οι ενδείξεις για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Με βάση τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, αυτές οι ενδείξεις παρουσιάζουν χαμηλή ισχύ σύστασης, και περιορίζει το επίπεδο θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο [74, 80].

Σε ποσοστό μόλις 24% παρουσιάζεται η μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, στην περίπτωση που συνδυαστεί η ασπιρίνη με την ριβαροξαμπάνη. Ενώ, σε λιγότερο ποσοστό της τάξεως του 18%, μειώνεται η συνολική θνησιμότητα, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη [66].

Ο συνδυασμός των 2.5mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές την ημέρα με ασπιρίνη μείωσαν τόσο το σκέλος των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 28% όσο και το σκέλος των μείζονων συμβάντων των κάτω άκρων κατά 46% βέβαια με αύξηση σε ποσοστό 61% των μείζονων αιμορραγιών, χωρίς κάποια σπουδαία αύξηση στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες κρίσιμων οργάνων ή στις θανατηφόρες αιμορραγίες [66].

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ριβαροξαμπάνης 2.5mg 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. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα της έρευνας έδειξαν πως στην περίπτωση των μείζονων συμβάντων των κάτω άκρων, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης δεν αύξησε τη σοβαρότητά τους, βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση μετά τα μείζονα συμβάντα των κάτω άκρων συγκριτικά με τους πάσχοντες που λάμβαναν μονοθεραπεία με ασπιρίνη [65, 66].

Η περιφερική αρτηριακή νόσος αποτελεί μία κοινή εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης, η οποία βασίζεται στην θνησιμότητα και την υψηλή νοσηρότητα [85, 86]. Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών, πραγματοποιήθηκαν μετά – αναλύσεις και κλινικές μελέτες αναφορικά με την βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία για τους πάσχοντες με περιφερική αρτηριακή νόσο. Η διπλή θεραπεία σε συνδυασμό αντιπηκτικού με χαμηλή δόση και αντιαιμοπεταλιακού έχει αποδειχθεί σαν την πρώτη αντιθρομβωτική επιλογή

ώστε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα σε σύγκριση με την ασπιρίνη σε πληθυσμό περιφερικής αρτηριακής νόσου [87 – 89].

Αυτοί που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση του συνδυασμού ασπιρίνης – ριβαροξαμπάνης είναι αυτοί που διαθέτουν υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων [90]. Πρόκειται για πάσχοντες με περιφερική αρτηριακή νόσο και πολυαγγειακή νόσο, δηλαδή με αθηροθρόμβωση σε πάνω από δύο κοίτες, όπως και πάσχοντες με περιφερική αρτηριακή νόσο και με συνοσηρότητες, όπως για παράδειγμα η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, και ο σακχαρώδης διαβήτης [90 – 92].

Στους παραπάνω προστίθενται και οι συμπτωματικοί πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο με σοβαρή επιδείνωση της νόσου, όπως και οι πάσχοντες από την περιφερική αρτηριακή νόσο και προηγούμενη επέμβαση ακρωτηριασμού ή επαναγγείωσης που έχουν κλινικό όφελος από το συνδυασμό αντιπηκτικού με αντιαιμοπεταλιακό [90, 91, 93].

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, Bertolio 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 spinlabeling 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] Aboyans, V., Ricco, J.B., Bartelink, MEL, *et al.*, (2018). ESC Scientific Document Group. 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. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.*; 39:763 – 816.
- [26] Faxon DP, Fuster V, Libby P, *et.al.*, (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*; 109: 2617 – 25.
- [27] Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., *et al.*, (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.*; 33: 1 – 75.

- [28] Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients*. Br Med J; 324: 71 – 86.
- [29] Berger, J.S., Krantz, M.J., Kittelson, J.M., *et al.*, (2009). *Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials*. JAMA; 301: 1909 – 19.
- [30] Robless, P., Mikhailidis, D.P., Stansby, G., (2001). *Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease*. Br J Surg.; 88: 787 – 800.
- [31] CAPRIE Steering Committee. (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet; 348: 1329 – 39.
- [32] Spiliopoulos, S., Pastromas, G., Katsanos, K., *et al.*, (2013). Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity. J Am Coll Cardiol.; 61: 2428 – 34.
- [33] Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. NICE technology appraisal guidance. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta223>.
- [34] Conte MS, Pomposelli FB, Clair Dg *et al.*, (2015). *Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication*. J Vasc Surg; 61: 2S – 41S.
- [35] Anand S, Yusuf S, Xie C, *et al.*, (2007). *Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease*. N Engl J Med; 357: 217 – 27.
- [36] Belch J, MacCuish A, Campbell I, *et al.*, (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ.; 337: a1840.

- [37] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, *et al.*, (2010). Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.*; 303: 841 – 8.
- [38] Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, *et al.*, (2011). ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*; 58: 2020 – 45.
- [39] Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.*, (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*; 33: 1635 – 701.
- [40] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, *et al.*, (2015). 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.*; 10: e0135692.
- [41] Brown J, Lethaby A, Maxwell H, *et al.*, (2008). Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000535.
- [42] Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, *et al.*, (2010). Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.*; 52: 825 – 33.
- [43] Vitalis A, Shantsila A, Proietti M, *et al.*, (2020). Peripheral Arterial Disease in Patients with Atrial Fibrillation: The AFFIRM Study. *Am J Med.*: S0002-9343(20)30799 – 3.
- [44] Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, *et al.*, (2012). Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy — the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol.*; 22: 1998 – 2006.
- [45] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, *et al.*, (2008). Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.*; 358: 689 – 99.
- [46] Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, *et al.*, (2015). Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent

implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet.*; 385: 2371 – 82.

[47] Allemang MT, Rajani RR, Nelson PR, *et al.*, (2013). *Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures.* *Ann Vasc Surg*: 27:62 – 67.

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

[49] Balsano F, Violi F., (1993). *Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study.* The ADEP Group. *Circulation*: 87:1563 – 1569.

[50] Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, *et al.*, (2007). *Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: Randomized, double-blind trial.* *J Intern Med*; 261:276 – 284.

[51] Ματσάγκας, Μ., Σπηλιόπουλος, Σ., Λάζαρης, Α., *et al.*, (2016). *Αντιθρομβωτική αγωγή στις περιφερικές αρτηρίες.* ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.

[52] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, *et al.* (2018). *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.*:39:763 – 816.

[53] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, *et al.*, (2017). *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*:135:e686-e725.

[54] Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, *et al.*, (2015). *Society for Vascular Surgery practice guidelines for*

atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. J Vasc Surg: 61:2S – 41S.

[55] Berger, J.S., Krantz MJ, Kittelson JM, *et al.*, (2009). Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA: 301:1909 – 19.

[56] Navarese, EP, Wernly B, Lichtenauer M, *et al.*, (2018). Dual vs single antiplatelet therapy in patients with lower extremity peripheral artery disease – A meta-analysis. International Journal of Cardiology: 269:292 – 297.

[57] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, *et al.*, (2015). *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: 10:e0135692.

[58] Savarese G, Reiner MF, Uijl A, *et al.*, (2019). *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.; doi: 10.1093/ehjcvp/pvz036.

[59] Anand SS, Yusuf S., (2003). *Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol: 41:62S – 69S.

[60] Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators Anand S, Yusuf S, *et al.*, (2007). *Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease.* N Engl J Med: 357:217 – 227.

[61] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, *et al.*, (2012). *Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.* N Engl J Med.; 366:9 – 19.

[62] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, *et al.*, (2017). *Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. COMPASS Investigators.* N Engl J Med: 377:1319 – 30.

- [63] Anand S, Caron F, Eikelboom JW, *et al.*, (2018). *Major Adverse Limb Events in Lower Extremity Peripheral Artery Disease: COMPASS Trial*. *J Am Coll Cardiol*: 71: 2306 – 2315.
- [64] Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, ten Cate H, Weitz JI, (2019). *Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease*. Focus on the COMPASS trial. *Circulation*; 139:2170 – 2185.
- [65] Kaplovitch E, Rannelli L, Anand SS., (2019). *Antithrombotics in stable peripheral artery disease*. *Vasc Med*,: 24:132.
- [66] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, *et al.*, (2018). *Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*: 391:219 – 29.
- [67] Belch J, MacCuish A, Campbell I, *et al.*, (2008). *The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease*. *BMJ*: a1840:337.
- [68] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, *et al.*, (2010). *Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial*. *JAMA*: 303:841 – 8.
- [69] Wong PF, Chong LY, Stansby G., (2013). *Antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events and mortality in patients with intermittent claudication*. *JAMA*: 309:926 – 927.
- [70] CAPRIE Steering Committee. (1996). *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. *CAPRIE Steering Committee*. *Lancet*; 348:1329 – 1339.
- [71] Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, *et al.*, (2013). *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis*. *Lancet*: 382:1329 – 40.
- [72] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, *et al.*, (2017). *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*: 390:1211 – 1259.

[73] Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G *et al.*, (2019). *Peripheral artery disease: past, present and future*. *The American Journal of Medicine*: 132:1133 – 1141.

[74] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, *et al.*, (2009). *Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial*. *Eur Heart J*: 30:192 – 201.

[75] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, *et al.*, (2006). *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. *JAMA*: 295:180 – 9.

[76] Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E., (2016). *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*: 51:395 – 403.

[77] Montinari MR, Minelli S, De Caterina R., (2019). *The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary*. *Vascul Pharmacol.*: 113: 1 – 8.

[78] Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, *et al.*, (2010). *A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication*, *Vasc Med*: 15:181 – 8.

[79] Bates ER., (2019). *Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Disease and Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*: doi:10.1056/NEJMe1910813.

[80] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, *et al.*, (2017). *Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease*. *N Engl J Med*: 376:32 – 40.

[81] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, *et al.*, (2015). *Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*: 372:1791 – 800.

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

- [83] Hussain MA, Verma S, Al-Omran M., (2018). *Rivaroxaban in peripheral artery disease: The new kid on the block?* J Vasc Surg; 67: 985 – 6.
- [84] McClure GR, Kaplovitch E, Narula S, Bhagirath VC, Anand, SS, (2019). *Rivaroxaban and aspirin in peripheral vascular disease: a review of implementation strategies and management of common clinical scenarios.* Current Cardiology Reports; 21: 115.
- [85] Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, Bax JJ, van Sambeek MR, Poldermans D., (2008). *Longterm prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol:51:1588 – 1596.
- [86] Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, *et al.*, (2008). *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis.* JAMA: 300:197 – 208.
- [87] Kaplovitch E Anand SS., (2019). *The evolving treatment of peripheral arterial disease: preventing ischaemic events in the post-COMPASS era.* Cardiovascular Research:115, e121–e124.
- [88] Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, *et al.*, (2018). *Antithrombotic therapy for peripheral artery disease.* Recent Advances, JACC:71:2450 – 67.
- [89] Weitz JI, Chan NC., (2019). *Advances in Antithrombotic Therapy.* Arterioscler Thromb Vasc Biol: 39:7 – 12.
- [90] Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L *et al.*, (2019). *Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial.* J Am Coll Cardiol; 73:3271 – 80.
- [91] Matsagkas M, Nana P, Spanos K., (2019). *Which PAD patients will probably benefit more from a COMPASS strategy?* HJVES: 1(4):149 – 151.
- [92] Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G *et al.*, (2019). *Association of Multiple Enrichment Criteria with Ischemic and Bleeding Risks among COMPASS-Eligible Patients.* J Am Coll Cardiol.: 73:3281 – 91.

- [93] Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, *et al.*, (2018). *External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry*. Eur Heart J: 39:750-757a.
- [94] Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, *et al.*, (2018). *Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia*. J Am Coll Cardiol: 72:2152 – 63.
- [95] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.*, (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med:345:494–502.
- [96] Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, *et al.*, (2016). 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: 151(4):786.e1–786.e10.
- [97] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, *et al.*, (2007). One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA: 297:1197–1206.
- [98] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, *et al.*, (2010). Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA:304:1350–7.
- [99] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al.*, (2006). Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med:354: 1706–1717.
- [100] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, *et al.*, (2012). Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med:366:1404–1413.
- [101] Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, *et al.*, (2013). Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2°P-TIMI 50. Circulation,:127:1522–1529, 1529e1–6.
- [102] Tricoci P, Huang Z, Held C, *et al.*, (2012). Thrombin- receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. N Engl J Med,:366:20–33.
- [103] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.*, (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med,:361:1045-57.

- [104] Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al., (2015). 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.
- [105] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al., (2016). Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2719–28.
- [106] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al., (2016). 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.
- [107] Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al., (2012). Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012;125:2015–26.
- [108] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al., (2014). Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*,:371:2155–66.
- [109] Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, et al., (2017). 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 Intv*,:10:942–54.
- [110] Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al., (2016). 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*,:1:795–803.