



Ι. Μ. Ε. Θ. Α.

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ



I . M . E . E . A .

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1 ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

2 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

3 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

4 ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

5 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

6 ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

**7 ΠΕΡΙ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

5^η Ομάδα Εργασίας: ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Συντονιστής: **Μιλτιάδης Ματσάγκας**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: milmats@gmail.com)

Μέλη: **Ιωάννης Κακίσης**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: kakisis@yahoo.gr)

Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: andreaslazaris@hotmail.com)

Κωνσταντίνος Μουλακάκης, Αν. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: konmoulakakis@yahoo.gr)

Γεώργιος Ντάϊος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας
(e-mail: gntaios@med.uth.gr)

Γεώργιος Κούβελος, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: geokoun@gmail.com)

Κωνσταντίνος Σπανός, Αγγειοχειρουργός
(e-mail: spanos.kon@gmail.com)

Πετρούλα Νανά, Ειδικευόμενη Αγγειοχειρουργικής
(e-mail: petr.nana7@hotmail.com)

Κατευθυντήριες γραμμές για την:

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Περιφερική Αρτηριακή Νόσο

**Μ. Ματσάγκας, Γ. Κούβελος, Κ. Σπανός, Π. Νανά,
Γ. Ντάϊος, Α. Λάζαρης, Κ. Μουλακάκης, Ι. Κακίσης**

Οκτώβριος 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πρόλογος.....	7
2. Περιφερική Αρτηριακή Νόσος των κάτω άκρων – Ανευρυσματική νόσος.....	9
2.1 Γενική θεώρηση	9
2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή.....	10
2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου.....	18
2.3.1 Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης	18
2.3.2 Ενδαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης	22
3. Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων	26
3.1 Γενική θεώρηση	26
3.2 Αντιθρομβωτική αγωγή	28
3.2.1 Ασυμπτωματικοί ασθενείς	28
3.2.2 Συμπτωματικοί ασθενείς	30
3.2.3 Διαχωρισμός έσω καρωτίδος.....	33
3.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου.....	34
3.3.1 Καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή	34
3.3.2 Ενδαγγειακή αντιμετώπιση καρωτιδικής νόσου.....	36
4. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	39
5. Σύνοψη συστάσεων.....	48
6. Οργανόγραμμα βασικών συστάσεων	56

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η έκδοση των κατευθυντήριων γραμμών (ή κατ' άλλους «οδηγιών»), του Ινστιτούτου Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (ΙΜΕΘΑ) τον Ιανουάριο του 2016 για τις περιφερικές αρτηρίες βασίστηκε στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές (μέχρι βάθους 10ετίας), μεγάλων επιστημονικών εταιρειών που παραδοσιακά εκδίδουν τέτοιες οδηγίες και πιο συγκεκριμένα σε εκείνες του American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁻³, της American Heart Association (AHA)^{4,5}, της European Society for Vascular Surgery (ESVS)⁶⁻¹⁰, της European Society of Cardiology (ESC)^{11, 12, 13, 14, 15}, της συνεργασίας των Αμερικανικών Επιστημονικών Εταιρειών, όπως των AHA, SVS, American Society of Anesthesiologists (ASA), American College of Radiology (ACR), και πολλών άλλων¹⁶, και της Society for Vascular Surgery (SVS)^{17, 18, 19}. Όπου όπως είναι φυσικό υπήρχαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των παραπάνω κατευθυντήριων γραμμών η τότε ομάδα εργασίας επέλεξε, και στην βάση των νεότερων δεδομένων που είχαν εν τω μεταξύ δημοσιευθεί, να διατυπώσει την πλέον κρατούσα επί του παρόντος άποψη χωρίς να εκφράζεται δογματικά.

Σήμερα 5 χρόνια μετά και καθώς η βιβλιογραφία επί του θέματος εμπλουτίζεται με ταχείς ρυθμούς, ενώ δημοσιεύτηκαν και νέες κατευθυντήριες γραμμές σε κοινή προσπάθεια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας²⁰, αλλά και της παγκόσμιας συνεργασίας Ευρωπαϊκής, Αμερικάνικης και Παγκόσμιας Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας για την Χρόνια Ισχαιμία που απειλεί την βιωσιμότητα των κάτω άκρων²¹ κρίθηκε σκόπιμο να αναθεωρηθούν μερικώς οι τρέχουσες οδηγίες του Ινστιτούτου για την Αντιθρομβωτική Αγωγή στην Περιφερική Αρτηριακή Νόσο. Οι δημοσιεύσεις αυτές, όπως και κάθε βιβλιογραφική αναφορά που χρησιμοποιείται στο παρόν κείμενο, θα προσφέρονται στην πρωτότυπη μορφή τους δια μέσου της ιστοσελίδας του ΙΜΕΘΑ ώστε να είναι προσιτές σε όποιον θα ήθελε να τις μελετήσει. Καταβλήθηκε προσπάθεια η διατύπωση και απόδοση στην Ελληνική γλώσσα των κατευθυντήριων γραμμών να είναι όσο το δυνατόν πιο απλή, χωρίς βέβαια να ξεφεύγει από τα όρια της επιστημονικής διατύπωσης, καθώς ο στόχος της έκδοσης των κατευθυντήριων γραμμών από το ΙΜΕΘΑ ήταν να συγκεντρωθούν και να κωδικοποιηθούν οι

υπάρχουσες πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες στην Ελληνική γλώσσα, ώστε να αποτελέσουν ένα χρήσιμο και λειτουργικό εργαλείο για τον μη ειδικό Έλληνα ιατρό. Στο πλαίσιο της εναρμόνισης της Ελληνικής και διεθνούς ορολογίας επιλέχθηκε η χρήση της Ελληνικής ορολογίας περιφραστικά, ενώ οι συντομεύσεις να είναι στην Αγγλική γλώσσα για την πιο εύκολη αντιστοίχιση του παρόντος κειμένου με τα πρωτότυπα άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Επειδή οι διάφορες διεθνείς ιατρικές επιστημονικές εταιρίες που εκδίδουν κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα και ορισμούς τεκμηρίωσης και συστάσεων, στις παρούσες οδηγίες υιοθετήθηκε το απλό και κατανοητό σύστημα τεκμηρίωσης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, το οποίο περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω:

Ταξινόμηση Συστάσεων		
Κλάση I	Απόδειξη και/ή γενικευμένη συμφωνία ότι μία δεδομένη θεραπεία ή διαδικασία είναι ευεργετική, χρήσιμη, αποτελεσματική	Συστήνεται
Κλάση II	Αντιφατικές μαρτυρίες και/ή αποκλίσεις γνώμης σχετικά με την χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα μιας δεδομένης θεραπείας ή διαδικασίας	
Κλάση IIa	Η βαρύτητα της μαρτυρίας/γνώμης είναι υπέρ της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας	Προτείνεται
Κλάση IIb	Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα είναι λιγότερο καλά αναγνωρισμένη από μαρτυρίες/γνώμες	Θα μπορούσε
Κλάση III	Απόδειξη ή γενικευμένη συμφωνία ότι μία δεδομένη θεραπεία ή διαδικασία δεν είναι χρήσιμη/αποτελεσματική, και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι επιβλαβής	Δεν συστήνεται
Επίπεδα τεκμηρίωσης		
Επίπεδο τεκμηρίωσης A	Τα δεδομένα αντλούνται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή μετα-αναλύσεις αυτών	
Επίπεδο τεκμηρίωσης B	Τα δεδομένα αντλούνται από μία μόνη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ή από μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες	
Επίπεδο τεκμηρίωσης C	Συναίνεση γνώμης ειδικών και/ή μικρές μελέτες, μελέτες ανασκόπησης, μητρώα δεδομένων	

2. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1 Γενική θεώρηση

Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (Peripheral Arterial Disease; PAD), είναι μια χρόνια προοδευτικά επιδεινούμενη αθηροθρομβωτική νόσος που προκαλεί στενώσεις ή αποφράξεις του αγγειακού αυλού των αρτηριών της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας. Από το 2013 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συμπεριέλαβε στον ορισμό της PAD την παθολογία όλων των περιφερικών αγγείων, πλην εκείνων της καρδιάς, της αορτής και του εγκεφάλου και εισήγαγε τον όρο Νόσος των Αρτηριών των Κάτω Άκρων (Lower Extremity Artery Disease; LEAD), για την αποφρακτική αρτηριοπάθεια που προσβάλλει αρτηρίες από τον αορτολαγόνιο άξονα και περιφερικότερα, καθώς εκεί πάσχει η πλειονότητα των ασθενών με PAD. Το 2017 τους παραπάνω ορισμούς υιοθέτησε και η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία στις κοινές κατευθυντήριες γραμμές που εξέδωσαν για την PAD²⁰, οπότε κρίθηκε σκόπιμο να χρησιμοποιηθούν και στο παρόν κείμενο. Παρ' όλα αυτά η αντιθρομβωτική αγωγή για τη νόσο των καρωτιδίων θα αναλυθεί σε ξεχωριστό κεφάλαιο, λόγω των ιδιοτεροτήτων που παρουσιάζει η καρωτιδική νόσος, ενώ στις κατευθυντήριες γραμμές για την LEAD (η οποία πολλές φορές στο κείμενο θα αναφέρεται και απλά ως PAD, καθώς έτσι είναι ευρύτερα γνωστή), θα συμπεριληφθούν και αναφορές στην ανευρυσματική νόσο της αορτής. Η LEAD μπορεί να διατρέχει ως ασυμπτωματική νόσος σε πολλούς ασθενείς με την εμφάνιση αθηρωματικών βλαβών στις περιφερικές αρτηρίες που μπορούν και να επηρεάζουν τον κνημοβραχιόνιο δείκτη πίεσης, μειώνοντας τον κάτω από 0,9. Στους συμπτωματικούς ασθενείς η LEAD εκδηλώνεται κλινικά αρχικά ως διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή άλγος του πάσχοντος άκρου κατά τη βάδιση (Intermittent Claudication; IC), μπορεί να εξελιχθεί σταδιακά σε βαριά διαλείπουσα χωλότητα που περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες, και να καταλήξει σε κρίσιμη ισχαιμία του άκρου, δηλαδή άλγος αναπαύσεως ή/και γάγγραινα, (Critical Limb Ischemia; CLI), κατάσταση η οποία παρουσιάζει μεγάλο κίνδυνο για μείζονα ακρωτηριασμό, όπως και μεγάλο κίνδυνο καρδιαγγειακού

θανάτου (περίπου 25% ανά έτος). Το 2019 δημοσιεύτηκαν οι διεθνείς «παγκόσμιες» κατευθυντήριες γραμμές²¹, οι οποίες τροποποίησαν και την ανωτέρω ορολογία από CLI σε CLTI (Chronic Limb-Threatening Ischaemia, Χρόνια Ισχαιμία που απειλεί την βιωσιμότητα του σκέλους)

Η φυσική εξέλιξη της συμπτωματικής PAD στην 5-ετία, είναι η σταδιακή επιδείνωση της κλινικής εικόνας σε ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών, στο στάδιο της κρίσιμης ισχαιμίας φθάνει ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 5-20% και τελικά στον ακρωτηριασμό του άκρου ένα ποσοστό 1-5% των ασθενών. Περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη παρουσιάζουν PAD, ενώ ο επιπολασμός της νόσου είναι 2,5% σε ανθρώπους ηλικίας 40-59 ετών και 15-20% σε άτομα άνω των 70 ετών^{22, 23}. Εκτός από τις τοπικές εκδηλώσεις, που αφορούν στην αιμάτωση των κάτω άκρων, η PAD θεωρείται κλινικό ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease, CAD) όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (acute myocardial infarction; AMI), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ischemic stroke; Stroke) και εν γένει αγγειακό θάνατο. Άλλωστε η αθηροθρόμβωση προσβάλλει πολύ συχνά περισσότερες από μία αγγειακές κοίτες, και στην περίπτωση της PAD (LEAD) είναι πολύ συχνή η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών, αλλά και της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, αποτελεί έναν κακό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, αφού η επιβίωση των ασθενών που παρουσιάζουν PAD είναι μειωμένη κατά 30-60% (ανάλογα με το στάδιο της νόσου), σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ανάλογης ηλικίας. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι και η ανευρσματική νόσος της αορτής, αν και δεν θεωρείται πλέον αθηρωματικής αιτιολογίας, θεωρείται εν τούτοις ισοδύναμο CAD και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για AMI, Stroke και εν γένει αγγειακό θάνατο. Χαρακτηριστικά, ο σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR) καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με PAD είναι αυξημένος κατά περίπου 6 φορές, ενώ ένα χρόνο μετά την εμφάνιση της CLI, 25% των ασθενών έχουν πεθάνει και 25% έχουν υποστεί μείζονα ακρωτηριασμό²³.

2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή

Ο ρόλος της αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιαιμοπεταλιακή ή/και αντιπηκτική) σε ασθενείς πάσχοντες από PAD είναι διττός. Αποσκοπεί τόσο στην μείωση της πιθανότητας του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηρότητας από ένα ισχαιμι-



κό επεισόδιο, όπως AMI και Stroke, όσο και στην πρόληψη θρόμβο-εμβολικών επιπλοκών από τις περιφερικές αρτηρίες, ενώ επιπρόσθετα συμβάλει σημαντικά στην διατήρηση και βελτίωση της αρτηριακής βατότητας κατόπιν ανοικτών χειρουργικών ή ενδαγγειακών επεμβάσεων περιφερικής επαναγγείωσης. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, σε ασθενείς με PAD ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου από μόνος του είναι ανεπαρκής για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων και συνεπώς επιπρόσθετα θεραπευτικά πρωτόκολλα θα πρέπει να εξεταστούν. Μειώνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης, η αντιαιμοπεταλιακή κυρίως θεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων. Σε μια μεγάλη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή φαίνεται να μειώσει τον κίνδυνο οποιουδήποτε σοβαρού αγγειακού συμβάντος κατά 25%, των μη θανατηφόρων AMI και Stroke κατά 35% και 25% αντίστοιχα και την αγγειακή θνησιμότητα κατά 15%, σε ένα μεγάλο εύρος αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νοσημάτων²⁴. Σε ασθενείς με PAD η μείωση των σοβαρών αγγειακών συμβάντων ήταν της τάξης του 23% και ήταν παρόμοια τόσο σε ασθενείς με διαλείπουσα χλωτότητα, όσο και σε αυτούς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επαναγγείωση με περιφερική αρτηριακή παράκαμψη ή διαδερμική αγγειοπλαστική.

Ενώ διάφορα αντιθρομβωτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη, η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή για τους ασθενείς που παρουσιάζουν PAD δεν έχει ακόμα καθοριστεί επαρκώς, καθώς μέχρι πρόσφατα υπήρχαν περιορισμένα υψηλού επιπέδου δεδομένα που να προέρχονται από μελέτες εστιασμένες στην PAD, για να υποστηρίξουν σαφείς και αδιαμφισβήτητες κατευθυντήριες οδηγίες. Διάφορες μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις για την ανωτερότητα κάποιου συγκεκριμένου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου στην PAD, για παράδειγμα η ασπιρίνη μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο μη θανατηφόρου Stroke, δεν είναι όμως το ίδιο αποτελεσματική για την μείωση του κινδύνου της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας^{23, 25, 26}. Τα φάρμακα που σήμερα κυρίως χορηγούνται στην PAD (LEAD) είναι τα αντιαιμοπεταλιακά, κυρίως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) και η κλοπιδογρέλη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων με PAD που συμπεριλήφθηκαν σε μεγάλες μελέτες, οι αναλύσεις όμως αυτές δεν μπορούν να θεωρηθούν πάντοτε αξιόπιστες. Σύμφωνα με την πολυκεντρική, τυφλή, τυχαιοποιημένη, μελέτη CAPRIE, η κλοπιδογρέλη υπερτερεί της ασπιρίνης σε ασθενείς με ιστορικό AMI, Stroke ή PAD, καθώς μείωσε περαιτέρω τα

σημαντικά αγγειακά συμβάντα κατά 8,7% (95% CI: 0,3-16,5%; $p=0,043$)²⁷. Σε μια περίοδο περίπου 2 ετών η απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν 1,9% (95% CI: 0,6-3,2%). Στην υποομάδα των ασθενών με PAD, η θεραπεία με κλοπιδογρέλη 75mg συνετέλεσε σε περαιτέρω 24% μείωση του σχετικού κινδύνου ($p=0,0028$) και 0,51%/έτος του απόλυτου κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων, συγκριτικά με την ασπιρίνη 325mg σε συμπτωματικούς ασθενείς με PAD, ενώ παρουσίασε παρόμοια ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών²⁷. Τα παραπάνω δεδομένα πάντως θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, καθώς η μελέτη δεν είχε εξ' αρχής σχεδιαστεί, ούτε είχε την κατάλληλη στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσει την επίδραση της θεραπείας στις επί μέρους υπο-ομάδες των ασθενών. Όσον αφορά στην ασπιρίνη, η δόση 75-150 mg ημερησίως πρέπει να θεωρείται ως δόση εκλογής καθώς σε μελέτες που συνέκριναν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα με ασπιρίνη σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι δόσεις 75-150 mg ήταν το ίδιο αποτελεσματικές με υψηλότερες δοσολογίες, ενώ προκάλεσαν λιγότερες επιπλοκές από το γαστρεντερικό²⁵.

Στη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη EUCLID, αναλύθηκε και συγκρίθηκε η χορήγηση κλοπιδογρέλης 75mg ημερησίως έναντι της τικαγρελόρης 90mg ημερησίως σε 13.885 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ²⁸. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, MI και Stroke), συνέβη στο 10.8% των ασθενών υπό τικαγρελόρη και το 10.6% των ασθενών με κλοπιδογρέλη ($P = 0.65$). Όσον αφορά στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της κρίσιμης ισχαιμίας και των αιμορραγικών επιπλοκών, τα ποσοστά εμφάνισης τους ήταν πανομοιότυπα μεταξύ των ομάδων της κλοπιδογρέλης και της τικαγρελόρης²⁸. Κρίσιμη ισχαιμία εμφάνισε το 1.7% των ασθενών της κάθε ομάδας ($P = 0.85$) και, αντίστοιχα, μείζονα αιμορραγία το 1.6% της κάθε ομάδας ($P = 0.49$)²⁸. Συνεπώς, η τικαγρελόρη δε φάνηκε να είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων ενώ η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών.

Στην μελέτη CHARISMA όπου μελετήθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη αρτηριοπάθεια, από τους οποίους το 25% έπασχε από PAD, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη απέδειχθη οριακά ανώτερη από την μονοθεραπεία με ασπιρίνη (πρωτεύον καταληκτικό σημείο 6,9% για τη διπλή αγωγή έναντι 7,9% για την ασπιρίνη; RR: 0,88; 95% CI: 0,77-0,998, $p=0,046$), αλλά ο κίνδυνος μετρίου βαθμού αιμορραγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για την ομάδα της διπλής αγωγής (RR: 1,62; 95% CI: 1,27-2,10; $p<0,001$). [26] Στην



περίπτωση της CHARISMA η ανάλυση των υπο-ομάδων έδειξε ότι στην PAD δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της διπλής θεραπείας (RR: 0,87; 95% CI: 0,67-1,13; $p=0,29$)²⁹.

Ιδιαίτερη πάντως ανησυχία προκαλούν οι αυξανόμενες ενδείξεις για ύπαρξη αντίστασης και στα δύο προαναφερθέντα φάρμακα σε σημαντικό αριθμό ασθενών με PAD. Το 2010 το FDA εξέδωσε μια σημαντική προειδοποίηση για τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε ένα ποσοστό 2% - 14% του γενικού πληθυσμού που παρουσιάζει μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του CYP2C19, μην επιτρέποντας την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης από προ-φάρμακο στον ενεργό μεταβολίτη του, ενώ πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η υψηλή αιμοπεταλιακή δραστητικότητα παρά τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη (high on-treatment platelet reactivity) επηρεάζει αρνητικά τα κλινικά αποτελέσματα της ενδαγγειακής θεραπείας για την PAD^{30, 32}.

Αρκετά δεδομένα είναι σήμερα διαθέσιμα όσον αφορά στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης ενός ήπιου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα με σκοπό την αύξηση της απόστασης βάρδισης χωρίς πόνο (walking-free distance) σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα (IC) χωρίς απώλεια ιστού. Η σιλοσταζόλη 50-100 mg x 2 (100-200mg/d) έχει πάρει έγκριση από την Αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) το 1999 και θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με IC σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Αμερικανικών Εταιρειών ACCF /AHA και SVS αλλά και τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ηνωμένου Βασιλείου^{4, 17, 32}. Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ανέδειξε την ανωτερότητα του συνδυασμού του νεότερου από του στόματος αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου Vorapaxar με μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι της μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (μόλις το 15% περίπου του συνόλου έπασχαν από PAD), για τη μείωση περιφερικών οξέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των επανεπεμβάσεων, αλλά με το κόστος του σημαντικά αυξημένου κινδύνου μέτριων και σοβαρών αιμορραγιών, συμπεριλαμβανομένου της ενδοκράνιας αιμορραγίας (1% Vorapaxar έναντι 0,5% control)³³.

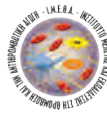
Η αποκλειστικά αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται στην PAD πολύ πιο σπάνια και βασίζεται συνήθως σε εμπειρική θεώρηση και όχι σε ισχυρά δεδομένα μελετών. Η προσθήκη των από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών (αναστολείς της βιταμίνης K) στο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας με κάποιο από αυτά και μπορεί

να αποβεί ακόμη και βλαπτική λόγω σημαντικής αύξησης της πιθανότητας για μείζονα αιμορραγία^{1, 17, 34}.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη LEAD (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης <0,9), φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο AMI, Stroke και εν γένει αγγειακού θανάτου^{1, 4, 35, 36}. Είναι αμφίβολο εάν η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που ενδέχεται να αναπτύξουν LEAD (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης μεταξύ 0,9 και 1,0), προσφέρει κάποιο όφελος ως πρωτογενής πρόληψη και προς το παρόν θα πρέπει να αναφέρεται κανείς στις γενικότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη^{2, 4, 12, 17}.

Σήμερα, υπάρχει έλλειψη συναίνεσης όσον αφορά στον τύπο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς με PAD (LEAD). Επί του παρόντος υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από διαφορετικές εταιρείες, οι οποίες κατά βάση αποδέχονται τη δια βίου χρήση ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με συμπτωματική PAD^{1, 4, 12, 17}. Σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, όπου χρησιμοποιήθηκαν Bayesian μοντέλα για την σύγκριση πολλαπλών αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών, συνολικά αναλύθηκαν δεδομένα και συγκρίθηκαν με placebo θεραπεία, αντιαιμοπεταλιακά θεραπευτικά πρωτόκολλα από 49 τυχαιοποιημένες μελέτες, συμπεριλαμβάνοντας 34.518 ασθενείς με PAD³⁵. Σύμφωνα με την ανάλυση μονοθεραπείες με ασπιρίνη, σιλοσταζόλη, voraraxar και ricolamide ήταν αναποτελεσματικές στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων. Σημαντική μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα παρατηρήθηκε κατόπιν μονοθεραπείας 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), διπλής θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη (RR: 0,78; 95% CI: 0,61-0,99, NNT= 98) και διπλής θεραπείας με τικαγρελόρη και ασπιρίνη (RR: 0,67; 95% CI: 0,46-0,96, NNT= 66). Από την άλλη μεριά, ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικλοπιδίνη (RR: 5,03; 95% CI: 1,23-39,6, NNH= 25), voraraxar (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)³⁷. Με βάση τα παραπάνω, η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη παρουσίασε το πιο ευνοϊκό προφίλ οφέλους-ζημίας και ίσως θα πρέπει να θεωρείται σήμερα μία από τις θεραπείες εκλογής για ασθενείς με PAD (χορηγούμενη δια βίου).

Η μελέτη COMPASS εξέτασε σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο (κυρίως ασθενείς με στεφανιαία ή/και περιφερική αρτηριακή νόσο) τη χορήγηση



χαμηλής δόσης rivaroxaban (2.5mg x 2) σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100mg x 1), σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, για την πρόληψη δευτερογενών καρδιαγγειακών συμβάντων³⁸. Η μελέτη διεκόπη 23 μήνες μετά την έναρξη της καθώς φάνηκε πως ο συνδυασμός rivaroxaban-ασπιρίνης σχετίζεται με σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και με στατιστικά σημαντική 17% σχετική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (3,4% έναντι 4,1%). Όσον αφορά το αιμορραγικό κόστος, παρατηρήθηκε μεν σχετική αύξηση των μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων στην ομάδα της συνδυασμένης αγωγής έναντι της ασπιρίνης κατά 63% (3,1% έναντι 1,9%), χωρίς όμως να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ των ενδοκράνιων ή θανατηφόρων αιμορραγιών.

Η προκαθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου υπο-ανάλυση του πληθυσμού της COMPASS σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια (7470 ασθενείς) επιβεβαίωσε ακόμα περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής³⁹. Στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στις επιπλοκές που αφορούσαν στα κάτω άκρα με μείωση των μειζόνων ακρωτηριασμών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αναμενόμενη αλλά σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών, χωρίς όμως συνοδό αύξηση των θανατηφόρων ή των κρίσιμων αιμορραγικών επεισοδίων. Μια επιπλέον ανάλυση του ίδιου πληθυσμού κατέδειξε επιπλέον, μείωση των ακρωτηριασμών και των επανεπεμβάσεων σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παρέμβαση επαναιμάτωσης (ανοικτή ή ενδαγγειακή), ακρωτηριασμό ή έπασχαν από σοβαρού βαθμού ισχαιμία του μέλους (Κατηγοριοποίηση κατά Fontaine 3 ή 4), και πάλι όμως με σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών⁴⁰.

Περαιτέρω αναλύσεις του COMPASS PAD πληθυσμού ανάλογα με την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών κατέδειξαν ότι, οι υψηλού κινδύνου συμπτωματικοί ασθενείς με PAD (ταυτόχρονη στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, μέτρια νεφρική νόσος (eGFR 30-50 ml/min), σακχαρώδης διαβήτης) φαίνεται να έχουν ακόμη μεγαλύτερο όφελος με τη χρήση της στρατηγικής COMPASS σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ή τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου^{41,42}. Οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τους διαβητικούς ασθενείς τονίζουν τη δυνατότητα της εφαρμογής της συνδυασμένης αγωγής rivaroxaban 2,5mg x 2 με ασπιρίνη 100mg x 1 (Class IIA, Level A), για τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς με PAD χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου¹³. Το ίδιο με σύσταση 2B αναφέρεται για τους ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια ισχαιμία που απειλεί την βιωσιμότητα του σκέλους, στις πρόσφατες παγκόσμιες κατευθυντήριες γραμμές του 2019²¹. Ση-

μαντικό στοιχείο πάντως αποτελεί ότι ο συνδυασμός μικρής δόσης *rivaroxaban* με την ασπιρίνη συγκρίθηκε μόνο με την ασπιρίνη και όχι με την κλοπιδογρέλη, η οποία όπως αναφέρθηκε πιο πάνω φαίνεται να υπερτερεί της ασπιρίνης στην PAD.

Η κολλική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μια συχνή πάθηση σε ασθενείς με PAD καθώς μοιράζονται πολλά κοινά χαρακτηριστικά, ενώ συνοδεύεται με χειρότερη έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κολλική μαρμαρυγή⁴³. Η συνύπαρξη ΚΜ και PAD αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ, γι' αυτό και η PAD συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια ταξινόμησης της ΚΜ στο CHA₂DS₂-VASc⁴⁴. Παράλληλα, οι ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή και PAD υπό αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με ασθενείς χωρίς PAD⁴⁴. Δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη καταγραφής έδειξαν ότι η συνδυαστική θεραπεία ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα και ενός κουμαρινικού, σε ασθενείς με ΚΜ σχετίζεται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς σημαντικό όφελος σχετικά με τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και των καρδιαγγειακών συμβάντων⁴⁵.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με σταθερή PAD και ΚΜ. Ωστόσο, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι τα δεδομένα για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο θα αφορούν και τους ασθενείς με σταθερή PAD. Μια *post-hoc* ανάλυση από τη ROCKET-AF trial έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του *rivaroxaban* σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη για την αποτροπή ΑΕΕ ή εμβολικού επεισοδίου ήταν παρόμοια σε ασθενείς με PAD (HR, 1.19; 95% CI, 0.63-2.22) και χωρίς PAD (HR, 0.86; 95% CI, 0.73-1.02; *p*=0.034)⁴⁴.

Μια συστηματική ανασκόπηση για ασθενείς με μικρό ΑΚΑ, κατέληξε ότι οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για την πρόληψη καρδιαγγειακού επεισοδίου⁴⁶. Μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο με συμμετοχή >12,000 ασθενών, ανέδειξε ότι η 5 ετής επιβίωση ασθενών με ΑΚΑ ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που λαμβάναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή⁴⁷. Προσφάτως μια τυχαιοποιημένη μελέτη κατέδειξε ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν φαίνεται να επηρεάζει το ρυθμό αύξησης του σάκου ή τον όγκο του θρόμβου του ανευρύσματος⁴⁸. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της SVS δεν κάνουν καμία αναφορά στη χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ανευρυσματική νόσο⁴⁹, παρά το γεγονός ότι οι αμέσως παλαιότερες ανέφεραν ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν ανευρυσματική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως), αφού όπως αναφέρθηκε αυτή θεωρείται ως κλινικό ισοδύναμο CAD⁸.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδη-



γίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν PAD (LEAD) ή ανευρυσματική νόσο της αορτής:**

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

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

2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου

2.3.1 Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης

Στους ασθενείς με PAD οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης για την αντιμετώπιση της νόσου, τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη), έχειδειχθεί ότι βελτιώνουν την βατότητα των χειρουργικών παρακάμψεων κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου και πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά⁵⁰. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων ακρωτηριασμών κατόπιν περιφερικών επεμβάσεων επαναγγείωσης (RR: 0,68; 95% CI: 0,46-0,99 σε σύγκριση με την ασπιρίνη; NNT = 94), αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (RR: 1,48; 95% CI: 1,05-2,10; NNH = 215). [37] Η συνδυασμένη θεραπεία ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έχειδειχθεί στην τυχαίοποιημένη μελέτη CASPAR ότι βελτιώνει

την βατότητα μόνο των χειρουργικών παρακάμψεων με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος, με συνοδό όμως αύξηση της πιθανότητας για αιμορραγία^{1, 51}. Έχει υποστηριχθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων διεθνών εταιρειών (ESVS, AHA, SVS), ότι η χορήγηση διπλής αγωγής ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης μπορεί να συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις περιφερικής επαναγγείωσης και δεν θεωρούνται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, ιδιαίτερα εάν η περιφερική κυκλοφορία του άκρου εκτιμάται ως επισφαλής^{4, 6, 7, 17}. Δεν υπάρχουν προς το παρόν καθόλου δεδομένα για την βέλτιστη διάρκεια της διπλής ανταιοπεταλιακής αγωγής στην μετεγχειρητική περίοδο.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (αναστολείς της βιταμίνης Κ) από του στόματος σε υψηλή δοσολογία (στόχος INR: 3.0-4.5), υπερτερούν ελαφρά της ασπιρίνης στην διατήρηση της βατότητας των κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου χειρουργικών παρακάμψεων με φλεβικό μόσχευμα, διπλασιάζοντας όμως τον κίνδυνο για αιμορραγία⁵². Πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή, και μόνο σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση του μοσχεύματος και απώλειας του μέλους.

Στη μελέτη VOYAGER PAD, 6564 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο που είχαν υποβληθεί σε επαναγγείωση (χειρουργική, ενδαγγειακή ή και τα δύο), τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ριβαροξαμπάνη (2,5 mg δύο φορές ημερησίως) συν ασπιρίνη (100mg άπαξ ημερησίως), ή εικονικό φάρμακο συν ασπιρίνη. Ταυτόχρονα οι ασθενείς για τον 1ο έως 6ο μήνα θα μπορούσαν να λαμβάνουν ή όχι κλοπιδογρέλη ανάλογα με την προκαθορισμένη απόφαση του θεράποντος ιατρού (μη τυχαιοποιημένο σκέλος της μελέτης). Ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης διενεργήθηκαν στο 34.5% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας και σε 34.7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων, δηλαδή οξεία ισχαιμία των άκρων, μείζον ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη για διάστημα 3 ετών μετά την επαναγγείωση (17.3% vs 19.9%, $p=0.009$). Η διαφορά αυτή υπέρ της συνδυασμένης θεραπείας με ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη δεν ήταν διαφορετική στην ομάδα των ασθενών που πήρε για μικρό χρονικό διάστημα κλοπιδογρέλη σε σχέση με την ομάδα που δεν πήρε καθόλου κλοπιδογρέλη. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (ορισμός με βάση την ταξινόμηση

TIMI-Thrombolysis in Myocardial Infarction), δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων, ενώ με βάση τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), ήταν υψηλότερη με το συνδυασμό ριβαροξαμπάνης- ασπιρίνης, χωρίς όμως να παρατηρηθούν διαφορές στις ενδοκράνιες και στις θανατηφόρες αιμορραγίες⁵³.

Τα δεδομένα για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (συνηθέστατα για ΚΜ), είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης θα πρέπει να συνεχισθεί η αντιπηκτική αγωγή ως μονοθεραπεία. Η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού σκευάσματος μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (ιστορικό θρόμβωσης stent, οξεία ισχαιμία μέλους σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή)⁴³. Η διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας θα πρέπει να είναι η κατά το δυνατόν συντομότερη, πάντα λαμβάνοντας υπόψιν τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενή²⁰.

Οι ασθενείς που θα χειρουργηθούν με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περιεγχειρητικών καρδιακών επεισοδίων σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες της ESVS⁸. Μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με συμμετοχή >1.000 ασθενών με ανοικτή αποκατάσταση, ανέδειξε ότι η πενταετής επιβίωση ασθενών ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που λαμβάναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή⁵⁴. Παρ' όλα αυτά οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της SVS δεν κάνουν καμία αναφορά στη χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτή αποκατάσταση ΑΚΑ⁴⁹.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν PAD (LEAD) ή ανευρυσματική νόσο της αορτής και υποβάλλονται σε ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης-επαναγγείωσης:**



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

Οι ασθενείς που χειρουργούνται με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προτείνεται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως σε όλη την περι-εγχειρητική περίοδο, την οποία θα συνεχίσουν δια βίου

IIa**C**

2.3.2 Ενδαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, φαίνεται να είναι αναγκαία η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-100 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), τόσο για την μείωση των περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών συμβάντων, όσο και για την μείωση των περιεγχειρητικών θρομβώσεων και την αύξηση της βατότητας των παρεμβάσεων αυτών^{1,4,7}. Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται από την ημέρα της διάγνωσης της PAD και να μην διακόπτεται την ημέρα της ενδαγγειακής επέμβασης.

Δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς προς το παρόν η ανάγκη για χορήγηση του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Πρόσφατες μικρές τυχαιοποιημένες και μη μελέτες κατέδειξαν την ανωτερότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά την επέμβαση^{30, 55}, ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και πρόσφατη μετα-ανάλυση⁴⁹. Η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συνιστάται ήδη σε κατευθυντήριες οδηγίες ιατρικών εταιρειών, έστω και με επιφύλαξη, σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία και μικρό αιμορραγικό κίνδυνο που έχουν προγραμματιστεί για περιφερική ενδαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης^{4, 6, 7, 17}. Αποτελεί επίσης γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια η ανωτέρω πρακτική χρησιμοποιείται ήδη ευρέως σε διεθνή κλίμακα με βάση τις αντίστοιχες μελέτες για τις ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία⁵⁶. Η διάρκεια χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη παραμένει υπό διερεύνηση καθώς δεν υπάρχουν σήμερα αρκετά δεδομένα, με τις περισσότερες μελέτες να την χορηγούν για 6-12 μήνες^{30, 55}, αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι πρόσφατες μετα-αναλύσεις καρδιολογικών μελετών αναφέρουν ότι η εξάμηνη διάρκεια πιθανώς να θεωρείται ασφαλής⁵⁷. Σε κάθε περίπτωση η διάρκεια χορήγησης δεν θα πρέπει να υπολείπεται του 1 μηνός μετεγχειρητικά¹⁷. Στις πλέον σύγχρονες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής

και Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας, συνιστάται (με σύσταση IIa), η χορήγηση διπλής αγωγής κατά την παρέμβαση και για ένα μήνα μετεγχειρητικά²⁰.

Πρόσφατα κάποια αρχικά δεδομένα από πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι η σιλοσταζόλη μπορεί να βελτιώσει και τη βατότητα και τα κλινικά αποτελέσματα κατόπιν περιφερικών ενδαγγειακών επεμβάσεων⁵⁸,⁵⁹. Επίσης υπάρχουν σήμερα δεδομένα τα οποία αναφέρουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα λόγω μείωσης των ποσοστών επαναστένωσης μετά από ενδαγγειακές περιφερικές επεμβάσεις (αγγειοπλαστικής, με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδονάρθηκα) σε ασθενείς που ελάμβαναν διπλή αγωγή με σιλοσταζόλη και ασπιρίνη έναντι εκείνων που ελάμβαναν μονοθεραπεία με ασπιρίνη^{4,60}.

Όπως γίνεται φανερό, η ασφάλεια, το είδος, η αποτελεσματικότητα και η διάρκεια θεραπείας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η χρήση των νεότερων P2Y12 αναστολέων όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη και στους ασθενείς με PAD, αλλά και ο ρόλος του ελέγχου της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων και της εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πριν από κάποια ενδαγγειακή περιφερική επέμβαση επαναιμάτωσης, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και τεκμηρίωση⁶¹.

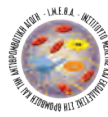
Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο κατά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Έχει όμωςδειχθεί ότι μία εφ' άπαξ δόση κλοπιδογρέλης 300mg αναστέλλει την ενεργότητα των αιμοπεταλίων σε διάστημα 2 ωρών σε ασθενείς με PAD, οπότε θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί ως δόση εφόδου σε επείγουσες ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, όταν ο ασθενής δεν βρίσκεται ήδη υπό αντιαιμοπεταλική αγωγή ή λαμβάνει μόνο ασπιρίνη⁶². Κατά τη διάρκεια της ενδαγγειακής θεραπείας, συνιστάται ενδαρτηριακή ή ενδοφλέβια bolus χορήγηση κλασικής ηπαρίνης στη δόση των 70-80 IU/Kg και εν συνεχεία διατήρηση των επιπέδων ACT (Active Clotting Time) περί τα 250-300 sec^{63,64}. Η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών της GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία έχειδειχθεί σε μία μικρή μελέτη να βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα και την βατότητα των παρεμβάσεων αυτών χωρίς να αυξάνει ιδιαίτερα τον κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά γενικά δεν χρησιμοποιείται ευρέως⁶⁵.

Στη μελέτη VOYAGER PAD (6564 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο) που είχαν υποβληθεί σε επαναγγείωση (χειρουργική, ενδαγγειακή ή και τα δύο), τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ριβαροξαμπάνη (2,5 mg δύο φορές ημερησίως)

συν ασπιρίνη (100mg άπαξ ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο συν ασπιρίνη. Ενδοαγγειακές επεμβάσεις επαναιμάτωσης διενεργήθηκαν στο 65.5% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας και σε 65.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης οξέων συμβάντων, δηλαδή οξεία ισχαιμία των άκρων, μείζων ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη για διάστημα 3 ετών μετά την επαναγγείωση (17.3% vs 19.9%, $p=0.009$)⁶⁶.

Τα δεδομένα για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή μετά από ενδοαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (συνηθέσστα για ΚΜ), είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Μετά από ενδαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης η προσθήκη αντιαμοπεταλιακού (ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης) μπορεί να εφαρμοσθεί σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Σε ασθενείς μέσου ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου μια τέτοια προσθήκη θα πρέπει να αποφεύγεται. Η διάρκεια της συνδυαστικής θεραπείας θα πρέπει να είναι το δυνατόν συντομότερη (ει δυνατόν 1 μήνας με μέγιστο τους 6), και πάντα σχετιζόμενη με την κλινική ένδειξη και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Γαστροπροστασία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων ενδείκνυται ισχυρά σε περιπτώσεις συνδυασμένης θεραπείας, ενώ σε ασθενείς υπό κουμαρινικά ο στόχος INR ανέρχεται στο 2.0-2.5, με εξαίρεση σε ασθενείς με μηχανική μιτροειδή βαλβίδα στους οποίους ο στόχος είναι υψηλότερος. Σε ασθενείς υπό DOACs η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να χορηγείται. Με την εξαίρεση της τοποθέτησης stent στα κνημιαία αγγεία και την παρουσία πολύπλοκων βλαβών με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης η τριπλή θεραπεία (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό) θα πρέπει να αποφεύγεται²⁰.

Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περιεγχειρητικών καρδιακών επεισοδίων σύμφωνα με τις προηγούμενες οδηγίες της ESVS⁸.⁶⁷. Μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με συμμετοχή >2,000 ασθενών με ενδοαγγειακή αποκατάσταση, ανέδειξε ότι η πενταετής επιβίωση ασθενών ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που λαμβάναν αντιαμοπεταλιακή αγωγή⁵⁴. Παρ' όλα αυτά οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της SVS δεν κάνουν καμία αναφορά στη χρήση της αντιαμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοαγγειακή αποκατάσταση ΑΚΑ⁴⁹.



Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν PAD (LEAD) ή ανευρυσματική νόσο της αορτής και υποβάλλονται σε ενδαγγειακές επεμβάσεις** αποκατάστασης -επαναγγείωσης:

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, συστήνεται να λαμβάνουν οποιαδήποτε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου	I	A
Σε ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας και προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο, για διάστημα 1-6 μηνών μετά την επέμβαση	Ila	B
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) οι οποίοι υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, προτείνεται να λαμβάνουν ως αντιθρομβωτική αγωγή μετά το αρχικό βραχύ διάστημα λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, συνδυασμό ριβαροξαμπάνης (2,5mg δύο φορές ημερησίως) με ασπιρίνη (100mg ημερησίως), έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη για μακρύ χρονικό διάστημα, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	Ila	B
Μετά από ενδαγγειακή επέμβαση επαιναιμάτωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αντιπηκτική αγωγή, η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού (κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης) προτείνεται για 1 μήνα (με μέγιστο τους 6 μήνες), εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός. Στην συνέχεια διατηρείται μόνο η χρόνια αντιπηκτική αγωγή. Εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός, προτείνεται η συνέχιση της χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής ως μονοθεραπεία χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού	Ila	C
Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προτείνεται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο και δια βίου	Ila	C

3. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

3.1 Γενική θεώρηση

Η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων (Carotid Artery Disease, CarAD) αφορά σχεδόν κατ' εξοχήν στην προσβολή από αθηροσκλήρωση του διχασμού της κοινής καρωτίδας αρτηρίας σε έσω (αιματώνει το σύστοιχο εγκεφαλικό ημισφαίριο) και έξω (αιματώνει το σύστοιχο προσωπικό κρανίο), καρωτίδα. Η προσβολή αυτή και η στένωση που προκαλεί στην έκφυση της έσω καρωτίδας, αποτελεί μία εν δυνάμει εστία εμβολισμού από αθηρωματικό και θρομβωτικό υλικό του σύστοιχου εγκεφαλικού ημισφαιρίου στην κατανομή της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Η απόσπαση τέτοιου εμβολικού υλικού από την ρήξη ή την εξέλκωση της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί απόφραξη τελικών κλάδων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα την δημιουργία εγκεφαλικού εμφράκτου και την κλινική εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ischemic stroke, Stroke), παροδικού ή μόνιμου, ή και αμαύρωσης του συστοίχου οφθαλμού (παροδικής ή μόνιμης).

Περίπου 20% των ισχαιμικών Stroke θεωρείται ότι οφείλονται σε αποφρακτική νόσο των καρωτίδων και περίπου το 80% από αυτά συμβαίνει σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο παροδικό ή μόνιμο^{68, 69}. Κλινικά σημαντική στένωση η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου θεωρείται εκείνη που είναι μεγαλύτερη από 50% της διαμέτρου του αγγείου⁷⁰. Ο επιπολασμός της στένωσης της έσω καρωτίδας μεγαλύτερης από 50% στον ανδρικό γενικό πληθυσμό είναι από 0,2% στις ηλικίες μέχρι 50 έτη, και ως 7.5% στις ηλικίες μέχρι τα 80 έτη. Για τις γυναίκες ο αντίστοιχος επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 0 και 5%. Αρκετοί παράγοντες σχετίζονται με την ανάπτυξη ασυμπτωματικής στένωσης της έσω καρωτίδας. Η ηλικία και το άρρεν φύλο είναι οι πλέον σημαντικοί⁷¹. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν τους υπόλοιπους τροποποιησίμους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση των καρωτίδων.

Ο κίνδυνος από την αθηρωμάτωση των καρωτίδων διαφέρει μεταξύ των ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ασθενών. Ασυμπτωματικοί είναι οι ασθενείς οι



οποίοι παρουσιάζουν μία στένωση της έσω καρωτίδας αλλά δεν έχουν ιστορικό κάποιου πρόσφατου, εντός του τελευταίου 6μήνου, εγκεφαλικού επεισοδίου είτε παροδικού είτε μόνιμου. Αντίθετα, συμπτωματικοί είναι εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί ένα πρόσφατο (εντός των προηγούμενων 6 μηνών) παροδικό ή μόνιμο Stroke το οποίο μπορεί να αποδοθεί σε αυτήν τη βλάβη.

Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση μεγαλύτερη από 50% ο ετήσιος κίνδυνος εκδήλωσης Stroke είναι περίπου 2%, ενώ ο κίνδυνος θανάτου από το επεισόδιο είναι περίπου 0,6%. Αντίστοιχα, ο κίνδυνος οξέος στεφανιαίου επεισοδίου είναι περίπου 7% με συνολική θνητότητα από 4 ως 7%⁷². Σε αυτούς τους ασθενείς, υπάρχει ένδειξη για ενδαρτηριεκτομή της καρωτίδας (Carotid endarterectomy, CEA), όταν ο περιεχειρητικός κίνδυνος δεν υπερβαίνει το 3%, καθώς τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει όφελος από την επέμβαση, με μία συνολική μείωση του κινδύνου για Stroke περίπου 6% στα 5 έτη^{9, 18, 73}.

Σε αντίθεση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, η πρόγνωση στους συμπτωματικούς ασθενείς είναι δραματικά χειρότερη κυρίως σε ό,τι αφορά την πιθανότητα εμφάνισης νέου Stroke, ιδιαίτερα σε εκείνους που εμφανίζουν σοβαρή καρωτιδική στένωση. Συγκεντρωτικά στοιχεία από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες της χειρουργικής των καρωτίδων έχουν δείξει ότι μόνο η συντηρητική θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζει ένα κίνδυνο εμφάνισης νέου ΑΕΕ περίπου 21,2% στα 5 έτη⁷⁴. Σε αυτούς τους ασθενείς, η CEA αναφέρεται ότι μείωσε τον απόλυτο 5ετή κίνδυνο Stroke ή θανάτου κατά 6.5%, όταν η στένωση είναι μεταξύ 50-69%, και κατά 16% σε στένωση 70-99%⁷⁵. Κατά την διάρκεια της περασμένης 10ετίας η αγγειοπλαστική της καρωτίδας με την ταυτόχρονη τοποθέτηση ενδονάρθηκα (stent), (Carotid Artery Stenting, CAS), αναδείχθηκε ως μία εναλλακτική μέθοδος θεραπείας της καρωτιδικής νόσου. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ περίπου 8% των συνολικών επεμβάσεων στις καρωτίδες αφορούν σε CAS,⁷⁶ ενώ το ποσοστό αυτό στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν ξεπερνά το 5%^{76, 77}. Σχετικά πρόσφατα δύο νέες τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά και μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε και όλες τις προηγούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες, μας έδωσαν περισσότερα στοιχεία για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου θεραπείας, χωρίς ωστόσο να μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα από τα μέχρι σήμερα δεδομένα⁷⁸⁻⁸¹.

3.2 Αντιθρομβωτική αγωγή

Η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια αντιμετώπισης της CarAD και αποσκοπεί τόσο στην εν γένει μείωση της πιθανότητας κάποιου νέου καρδιαγγειακού συμβάντος, όσο και στην αποτροπή συσσώρευσης και αποκόλλησης αιμοπεταλιακών θρόμβων στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας του διχασμού των καρωτίδων, οι οποίοι στην συνέχεια θα εμβολίσουν τον εγκέφαλο. Ως αντιθρομβωτική αγωγή χρησιμοποιούνται κυρίως τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μόνα ή σε συνδυασμό διπλής χορήγησης ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Σχετικά, με την αντιθρομβωτική θεραπεία, απαιτείται η διάκριση των ασυμπτωματικών από τους συμπτωματικούς ασθενείς με CarAD. Η χειρουργική παρέμβαση στην νόσο των καρωτίδων, είτε με την μορφή ανοικτής χειρουργικής επέμβασης με CEA, είτε με την μορφή της ενδοαυλικής αποκατάστασης με CAS, απαιτεί συχνά την εφαρμογή διαφορετικών κανόνων αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, οπότε και το θέμα αυτό θα αναπτυχθεί ξεχωριστά πιο κάτω.

3.2.1 Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κύριο αντιπρόσωπο την ασπιρίνη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού στένωση της έσω καρωτίδος (>50%), αποσκοπεί κυρίως στην μείωση της πιθανότητας ενός καρδιαγγειακού συμβάντος όπως AMI και Stroke ή και καρδιαγγειακού θανάτου. Παρά την ευρεία χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε τέτοιους ασθενείς, υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι αυτή είναι ωφέλιμη στην πρόληψη ενός Stoke ή στην αναστολή της αύξησης της στένωσης της καρωτίδας¹⁸. Ειδικότερα, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη η χορήγηση της ασπιρίνης έναντι χορήγησης εικονικού φαρμάκου (placebo) απέτυχε να δείξει σημαντική μακροχρόνια προστασία στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη⁸². Από την άλλη μεριά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση ασπιρίνης σε δόσεις 75-150mg ημερησίως στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος >3% για άνδρες >45 ετών και γυναίκες >55 ετών^{18, 83}. Κάτω από το πρίσμα των παραπάνω εκτεθέντων, το σύνολο των μέχρι σήμερα δημοσιευμένων κατευθυντηρίων οδηγιών από τις διάφορες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες υιοθετεί την χορήγηση ασπιρίνης δια βίου στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με CarAD^{1, 16, 18}. Πιο συγκεκριμένα,



οι τελευταίες οδηγίες για την ΠΑΝ που εκδόθηκαν το 2017 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία, σε συνεργασία με την αντίστοιχη Αγγειοχειρουργική, καθώς και οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας για την αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών (2017)¹⁰, συστήνουν τη χορήγηση εφόρου ζωής μονής αντι-αιμοπεταλικής αγωγής σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδος. Σημειώνουν πως η χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση (75-325mg) αποτελεί μέρος της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής που σχετίζεται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του AMI και του Stroke. Η κλοπιδογρέλη σε δοσολογία 75mg ημερησίως θα μπορούσε να χορηγηθεί, εναλλακτικά, σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη.

Σε σχέση με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης, η μελέτη CHARISMA τυχαιοποίησε 15.603 ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου σε εκείνους που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σε εκείνους που έλαβαν μόνο ασπιρίνη για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 28 μηνών. Από αυτούς, 3.284 ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας μεγαλύτερη από 70%. Σε αυτούς τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, η διπλή θεραπεία δεν μείωσε τον κίνδυνο για την εμφάνιση AMI, Stroke ή καρδιαγγειακού θανάτου. Αντίθετα, συσχετίστηκε με έναν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου καθώς και από έναν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας²⁹. Σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν ασυμπτωματική CarAD:**

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (>50%) καρωτιδική στένωση προτείνεται η δια βίου λήψη ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως). Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία	IIa	B

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (>50%) καρωτιδική στένωση δεν συστήνεται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη

III

B

3.2.2 Συμπτωματικοί ασθενείς

Για τους συμπτωματικούς ασθενείς υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που υποστηρίζουν την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η ομάδα Antiplatelet Trialists Collaboration ανέφερε ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι ωφέλιμη στους ασθενείς με πρόσφατο Stroke (παροδικό ή μόνιμο), αν και οι ασθενείς με συμπτωματική στένωση της καρωτίδας δεν αναλύθηκαν ξεχωριστά²⁴. Επιπλέον, η ασπιρίνη, ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης, η κλοπιδογρέλη και η τριφλουζάλη έχουν αναφερθεί να είναι αποτελεσματικοί αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες στη μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη Stroke, και όλοι θεωρούνται σήμερα αποδεκτές επιλογές για την αρχική θεραπεία⁸⁴. Η ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως) έχει φανεί να είναι αποτελεσματική αλλά και ασφαλής στην οξεία περίοδο μετά το Stroke (πρώτες 48 ώρες), και θα πρέπει να ξεκινά άμεσα μετά από ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ή μόνιμο. Η σχετικά μικρή δόση της ασπιρίνης (75-325 mg) έχει φανεί ότι είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής από τις μεγαλύτερες δόσεις^{25, 85}. Η κλοπιδογρέλη, ως εναλλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή της ασπιρίνης σε ασθενείς με κλινική εκδήλωση αρτηριοσκληρώσεως, εξετάστηκε κυρίως στη μελέτη CAPRIE²⁷. Στην υπο-ομάδα των ασθενών που έπασχαν από Stroke η κλοπιδογρέλη παρουσίασε καλύτερα σχετικά αποτελέσματα από την ασπιρίνη σε σχέση με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, η μελέτη δεν είχε εξ αρχής σχεδιαστεί για να απαντήσει αυτό το ερώτημα στις υπο-ομάδες των ασθενών. Η διπυριδαμόλη, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης που αυξάνει την αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων έχει χρησιμοποιηθεί μαζί με την ασπιρίνη και ο συνδυασμός φάνηκε να υπερέχει τόσο έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσο και έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη ή με διπυριδαμόλη⁸⁶. Βέβαια στην μελέτη EARLY στην οξεία φάση μετά από το επεισόδιο (από 24 ώρες μέχρι και 90 ημέρες) δεν αναφέρθηκε κάποια διαφορά μεταξύ του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης και μονοθεραπείας με ασπιρίνη⁸⁷. Επιπρόσθετα στη μελέτη PROFESS 33, μελετήθηκε ο συνδυασμός αυτός σε σχέση με την μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, και δεν διαπιστώθηκε διαφορά

σε σχέση με την εμφάνιση νέου Stoke ή άλλου καρδιαγγειακού επεισοδίου ή αγγειακού θανάτου⁸⁸. Αντίθετα όμως, η κλοπιδογρέλη εμφάνισε ασφαλέστερη συμπεριφορά με οριακά στατιστικά σημαντικά μικρότερη εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένων και της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Κάτω από το πρίσμα των παραπάνω εκτεθέντων, το σύνολο των μέχρι σήμερα δημοσιευμένων κατευθυντηρίων οδηγίων από τις διάφορες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες συστήνει χορήγηση αντι-αιμοπεταλιακής αγωγής σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (που δεν έχουν υποβληθεί σε παρέμβαση επαναγγείωσης). Πρώτη φαρμακευτική επιλογή είναι η κλοπιδογρέλη 75mg ή η ασπιρίνη 75-325mg ημερησίως ή η χαμηλή δόση ασπιρίνης (75mg ημερησίως) σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη 200 mg 2 φορές ημερησίως^{3, 5, 10, 16, 18}.

Σχετικά με το συνδυασμό ασπιρίνης (75-150mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως), υπάρχουν κάποια στοιχεία που αναφέρουν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι σημαντικά καλύτερος σε σχέση με τη χορήγηση μόνο ασπιρίνης, για την πρόληψη νέου Stroke μετά από πρόσφατα συμπτωματική καρωτιδική στένωση^{5, 16}. Συγκεκριμένα στη μελέτη CARESS, στην ομάδα ασθενών που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ο αριθμός των μικροεμβόλων (microembolic signals) ήταν λιγότερα σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν μόνο ασπιρίνη, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και στον αριθμό των Strokes που παρατηρήθηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων⁸⁹. Αξίζει όμως εδώ να σημειωθεί ότι η μελέτη MATCH δεν έδειξε επιπλέον όφελος από τη χρήση του συνδυασμού ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε σχέση με μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, ενώ αντίθετα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών⁹⁰. Τέλος στη σχετικά πρόσφατη μελέτη CHANCE, στους ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης μείωσε τον κίνδυνο νέου Stroke εντός των πρώτων 90 ημερών χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, σε σχέση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με ασπιρίνη⁸⁹. Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, κάποιες από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεωρούν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο ως άμεση αρχική θεραπεία αμέσως μετά από το Stroke και μέχρι 3 εβδομάδες (21 ημέρες) μετά από αυτό^{5, 10, 16, 20, 91, 92}. Πολύ πρόσφατα η μελέτη THALES έδειξε ότι σε ασθενείς με παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσαν Stroke και στένωση έσω καρωτίδος >50%, η συγχορήγηση ασπιρίνης (σε δόση εφόδου 325mg, και

στην συνέχεια σε δόση 75-100mg ημερησίως) με τικαγκρελόρη (σε δόση εφόδου 180mg, ακολουθούμενη από δόση 90mg δις ημερησίως), συγκρινόμενη με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη οδήγησε σε μείωση του σχετικού κινδύνου για stroke ή θάνατο κατά 17% χωρίς εν τούτοις να υπάρχει διαφορά στον βαθμό της αναπηρίας, προκαλώντας ταυτόχρονα σημαντικά περισσότερες μείζονες αιμορραγίες⁹³.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος (αναστολείς της βιταμίνης Κ), έχει φανεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με CarAD, οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυνται στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής στένωσης των καρωτιδίων^{91, 94-96}. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τους άμεσους από του στόματος αναστολείς των παραγόντων της πήξης (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs), καθώς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στην δευτερογενή πρόληψη των Strokes σε ασθενείς με CarAD οι οποίοι δεν παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική CarAD**:

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke), συστήνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) για 21 ημέρες και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή εναλλακτικά με ασπιρίνη δια βίου	I	A
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke), θα μπορούσε να χορηγηθεί ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-150mg ημερησίως) και τικαγκρελόρης (90mg δις ημερησίως) για 30 ημέρες επί αδυναμίας λήψεως κλοπιδογρέλης, και εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός, ενώ έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη δια βίου	IIb	B

Δεν συστήνεται η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με συμπτωματική CarAD

III

B

3.2.3 Διαχωρισμός έσω καρωτίδος

Ο διαχωρισμός της καρωτίδας ενοχοποιείται περίπου για το 1-2% των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συνολικά, ωστόσο στους νέους ασθενείς αποτελεί την αιτία για το 10-25% των Strokes⁹⁷. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο δευτερογενούς Stroke (15-20%) σε ασθενείς με καρωτιδικό διαχωρισμό που παρουσιάζουν είτε εντοπισμένα συμπτώματα όπως κεφαλαλγία ή σύνδρομο Horner, είτε παροδικά ισχαιμικά επεισόδια⁹⁷⁻⁹⁹. Τα περισσότερα Stroke φαίνεται να συμβαίνουν άμεσα χρονικά μετά την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων ως αποτέλεσμα εμβολισμού από το σχηματισμό θρόμβου στο σημείο του διαχωρισμού. Το υψηλό ποσοστό άμεσης υποτροπής οδήγησε στην εφαρμογή αντιθρομβωτικής αγωγής με σκοπό τη μείωση του κινδύνου νέου Stroke. Ορισμένοι έχουν προτείνει την αντιπηκτική αγωγή ως πιο αποτελεσματική στην πρόληψη εμβολικού επεισοδίου από το σχηματιζόμενο μαλακό θρόμβο, ενώ άλλοι υποστηρίζουν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ως εξίσου αποτελεσματική με ταυτόχρονα μειωμένο κίνδυνου πρόκλησης σημαντικής αιμορραγίας^{98,99}.

Η μελέτη CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study), μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της επίπτωσης της αντιπηκτικής έναντι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από διαχωρισμό της εξωκράνιας μοίρας της καρωτίδας ή της σπονδυλικής αρτηρίας, συμπεριέλαβε 250 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: αντιπηκτική θεραπεία (ηπαρίνη αρχικά και εν συνεχεία βαρφαρίνη με στόχο INR 2-3) και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, διπυριδαμόλη είτε συνδυασμό αυτών) για τουλάχιστον 3 μήνες^{98,99}. Ο κίνδυνος εμφάνισης Stroke στο πρώτο έτος ήταν 2.4% στο συνολικό πληθυσμό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην εμφάνιση Stroke τόσο στους 3 μήνες όσο και στο πρώτο έτος παρακολούθησης. Από τους 181 ασθενείς με επιβεβαιωμένο διαχωρισμό και ολοκληρωμένη απεικόνιση (αρχικά και στους 3 μήνες), δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στην παρουσία στένωσης ή απόφραξης μεταξύ των δύο ομάδων διαφορετικής θεραπείας. Έτσι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) ή ακόμη και τον συνδυασμό αυτών, θα μπορούσε να αποτελεί την πρώτη επι-

λογή αντιθρομβωτικής θεραπείας στον οξύ διαχωρισμό της έσω καρωτίδος ή της σπονδυλικής αρτηρίας με βάση την απλότητα στην χρήση και το πιθανώς καλύτερο αιμορραγικό προφίλ της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής με κουμαρινικά φάρμακα.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που παρουσιάζουν διαχωρισμό της καρωτίδος**:

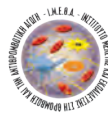
Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας η αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη αρχικά και βαρφαρίνη εν συνεχεία δεν υπερτερεί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) ή τον συνδυασμό αυτών προτείνεται ως πρώτη επιλογή αντιθρομβωτικής θεραπείας με βάση την απλότητα στην χρήση και το πιθανώς καλύτερο αιμορραγικό προφίλ έναντι της αντιπηκτικής με κουμαρινικά φάρμακα	IIa	B

3.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου

3.3.1 Καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή

Η ασπιρίνη έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο του αθηροεμβολικού Stroke κατά 20-25% όταν δίνεται κατά την περιεγχειρητική περίοδο καρωτιδικής ενδαρτηριεκτομής^{24, 100}. Επιπλέον, η ασπιρίνη δεν πρέπει να διακοπεί πριν από την CEA, διότι ο κίνδυνος εμφάνισης περιεγχειρητικού AMI από τη διακοπή της ασπιρίνης ξεπερνά τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας^{18, 101}. Για αυτούς τους λόγους η χορήγηση ασπιρίνης θα πρέπει να αρχίζει πριν και να συνεχίζει και μετά την χειρουργική επέμβαση^{9, 18}. Οι σύγχρονες διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ανεπιφύλακτα ότι στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CEA συνιστάται η λήψη ασπιρίνης (75-325 mg ημερησίως) προ, κατά και μετά την επέμβαση^{9, 16, 18}.

Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται εναλλακτικά της ασπιρίνης κατά την περιεγ-



χειρητική περίοδο της CEA. Παρά ταύτα, δεν υπάρχουν σημαντικά βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν μια τέτοια πρακτική και οι εκτιμήσεις σχετικά με έναν ενδεχόμενο κίνδυνο αύξησης των αιμορραγικών επιπλοκών παραμένουν αμφίβολες^{102, 103}. Περισσότερα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες θα ήταν απαραίτητα για την τεκμηρίωση της κλοπιδογρέλης κατά την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή⁹. Μόνο οι κατευθυντήριες οδηγίες της SVS αναφέρονται προς το παρόν στη δυνατότητα χρησιμοποίησης της κλοπιδογρέλης στην περιεγχειρητική περίοδο της CEA σε καθαρά εξατομικευμένη βάση¹⁸. Στις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές, δεν υπάρχει σαφής τοποθέτηση σχετικά με τη χορήγηση κλοπιδογρέλης²⁰.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η προεγχειρητική χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης φαίνεται να μειώνει τον μετεγχειρητικό κίνδυνο Stroke¹⁰⁴. Εν τούτοις, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας και ενδεχομένως την θνητότητα ιδίως μετά από CEA σε ασυμπτωματικούς ασθενείς¹⁰⁵. Αντίθετα στους συμπτωματικούς ασθενείς φαίνεται ότι η άμεση έναρξη διπλής αγωγής μετά το επεισόδιο και μέχρι την επέμβαση, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο νέου Stroke, χωρίς να αυξάνει την πιθανότητα τραχηλικού αιματώματος μετεγχειρητικά^{106, 107}. Πρέπει εδώ να σημειωθεί πως η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη και κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας δεν έχει διερευνηθεί και διευκρινισθεί επαρκώς μέχρι σήμερα.

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή**:

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή συστήνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με λήψη κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως), προ, κατά και μετά την επέμβαση	I	B

Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke) που πρόκειται να υποβληθούν σε καρωτιδική ενδαρτηριακτομή, προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) μέχρι την ημέρα της επέμβασης (ή μέχρι τις 21 ημέρες μετά το επεισόδιο), και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου

IIa**B**

3.3.2 Ενδαγγειακή αντιμετώπιση καρωτιδικής νόσου

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι η ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες, CAS, πρέπει να γίνεται υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη^{9, 16, 18}. Η σύσταση αυτή βασίζεται τόσο σε δύο μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες^{108, 109}, αλλά και στην υιοθέτηση της τρέχουσας πρακτικής από την ενδαγγειακή αντιμετώπιση των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία που είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη^{9, 16}. Επίσης κατά τις τυχαιοποιημένες μελέτες του CAS σε σχέση με την CEA, στις περισσότερες όπως στις ICSS και EVA-3S^{72, 110}, η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συστήνονταν αλλά δεν ήταν υποχρεωτική, ενώ στις μελέτες SAPPHIRE και CREST ήταν υποχρεωτική^{75, 111}. Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι τα πολύ διαφορετικά αποτελέσματα σε σχέση με τις νευρολογικές επιπλοκές του CAS στις τυχαιοποιημένες μελέτες EVA-3S και SAPPHIRE που έγιναν το ίδιο περίπου χρονικό διάστημα (μεγαλύτερη συχνότητα νευρολογικών επιπλοκών στην EVA-3S), είναι ενδεχόμενο και να οφείλονται και στο γεγονός ότι στην μελέτη EVA-3S μόλις το 17% έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προεγχειρητικά και το 14,6% μετεγχειρητικά σε σχέση με την SAPPHIRE όπου όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν την διπλή αγωγή προεγχειρητικά και τη συνέχισαν για 2-4 εβδομάδες^{110, 111}.

Επί του παρόντος, η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αγωγής στο CAS δεν είναι γνωστή, ενώ πρόσφατες μελέτες απεικόνισης με diffusion-weighted MRI μετά από CAS θέτουν υπό συζήτηση κατά πόσο είναι δόκιμη η παράταση της αγωγής πέραν του ενός μήνα. Σε κάθε περίπτωση, στη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ακόμη και ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής σε έδαφος ισχαιμικής βλάβης ή στα πλαίσια συνδρόμου επαναιμάτωσης μετά από επαναγγείωση^{112, 113}. Οι τελευταίες ευρωπαϊκές οδηγίες για την PAD συνιστούν τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς

που υποβάλλονται σε CAS και για διάστημα τουλάχιστον 30 ημερών. Η χορήγηση διπλής αγωγής δύναται να παραταθεί πέραν του 1 μήνα μετά από CAS, εφόσον συνυπάρχει καρδιολογική συν-νοσηρότητα που επιβάλλει τη χορήγηση της, όπως πρόσφατο AMI (<12 μήνες), και χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος^{10,20}. Σε αντίθετη περίπτωση, συστήνεται η εφόρου ζωής αντι-αιμοπεταλιακή μονοθεραπεία μετά τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα^{9, 16, 18}.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου, ούτε για την χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa κατά την ενδαγγειακή επέμβαση στις καρωτίδες. Τη δόση εφόδου με κλοπιδογρέλη 300mg προ της επέμβασης υποστηρίζει μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη¹⁰⁸, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS αναφέρουν ότι σε επείγουσες επεμβάσεις CAS θα μπορούσε να δοθεί μία δόση εφόδου με 300/600mg κλοπιδογρέλης ή 300mg ασπιρίνης πριν την παρέμβαση^{9,20}. Επίσης μία μικρή και μη τυχαιοποιημένη μελέτη ανέφερε παλαιότερα μείωση των μετεγχειρητικών νευρολογικών συμβάντων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa κατά την διάρκεια του CAS, χωρίς όμως αυτή η πρακτική να έχει κάποια συνέχεια είτε σε κλινικό είτε σε ερευνητικό επίπεδο¹¹⁴. Έτσι με βάση τα σημερινά δεδομένα, τα οποία θεωρούνται λίγα και ανεπαρκή, δεν μπορεί να υπάρξει προς το παρόν κάποια σύσταση για εφαρμογή στην καθημερινή πρακτική των δύο παραπάνω πρακτικών.

Τελευταία υπάρχει αναφορά στην βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της σιλοσταζόλης, ενός αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης που επιτυγχάνει ήπια αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αλλά και αρτηριακή αγγειοδιαστολή, επιπρόσθετα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κατά την αγγειοπλαστική της καρωτίδας. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρεται ότι ασθενείς που έλαβαν επί πλέον σιλοσταζόλη και υπεβλήθησαν σε CAS εμφάνισαν μικρότερο ποσοστό επαναστένωσης, χωρίς όμως αντίστοιχα αποτελέσματα ως προς την συχνότητα των νευρολογικών και καρδιοαγγειακών συμβάντων¹¹⁵. Έτσι και εδώ επί του παρόντος δεν μπορεί να υπάρξει σύσταση για χρήση της σιλοσταζόλης κατά το CAS.

Με βάση τα παραπάνω, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου:**

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου συστήνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως)	I	B
Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται να ξεκινά τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και να συνεχίζεται για 1 μήνα, μετά τον οποίο θα μετατραπεί σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου	IIa	B
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke) που πρόκειται να υποβληθούν σε CAS, προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) μέχρι ένα μήνα μετά την επέμβαση και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου	IIa	B

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease. *Chest* 2012; 141(Suppl): e669S-e690S.
2. Vandvik PO, Lincoff M, Gore JM, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Chest* 2012; 141(Suppl): e637S-e668S.
3. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*. 2012; 141(Suppl): e601S-636S.
4. 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 (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2020-45.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014; 45: 2160-236.
6. Diehm N, Schmidli J, Setacci C, et al. ESVS 2011 Guidelines for Critical Limb Ischemia. Chapter III: Management of Cardiovascular Risk Factors and Medical Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: S33-S42.
7. Dick F, Ricco J.-B., Davies AH, et al. ESVS 2011 Guidelines for Critical Limb Ischemia. Chapter VI: Follow-up after Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42(Suppl 2): S75-S90.
8. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41(Suppl 1): S1-S58.
9. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1-19.
10. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Editor's Choice-Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 55: 3-81.
11. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011; 32: 2851-906.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
15. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and

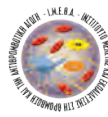


- peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021;ehab390.
16. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1002-44.
 17. Conte MS, Pomposelli FB, Clair Dg 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.
 18. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011; 54: e1-31.
 19. AbuRahma AF, Avgerinos EM, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guidelines for Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. *J Vasc Surg*. 2021: S0741-5214(21)00893-4.
 20. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; 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*. 2018;39:763-816.
 21. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al; GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58:S1-S109.
 22. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-25.
 23. 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: 1-75.
 24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
 25. 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.
 26. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2001; 88: 787-800.



27. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
28. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40.
29. 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: 1706-17.
30. Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, et al. 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*. 2013; 61: 2428-34.
31. Tawil M, Berger J, Lamparello P, et al. Increased Risk of Major Limb Events in Poor Clopidogrel Responders: Platelet Activity in Vascular Surgery and Cardiovascular Events (PACE) Study Subgroup Analysis. *J Vasc Surg*. 2020; 72: 372
32. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. NICE technology appraisal guidance [TA223] Available from: [http:// www.nice.org.uk/guidance/ta223](http://www.nice.org.uk/guidance/ta223).
33. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1404-1.
34. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217-27.
35. 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; 337: a1840.
36. 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.
37. 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.
38. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease, *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319-30.
39. 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: 219-229.
40. 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: 2306-15.

41. Anand S, 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
42. 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.
43. Vitalis A, Shantsila A, Proietti M, et al. Peripheral Arterial Disease in Patients with Atrial Fibrillation: The AFFIRM Study. *Am J Med*. 2020;S0002-9343(20)30799-3.
44. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J*. 2014;35:242-249
45. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129: 1577-85.
46. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2015;102:866-72.
47. Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2016; 103: 1626-33.
48. Wanhainen A, Mani K, Kullberg J, et al. The effect of ticagrelor on growth of small abdominal aortic aneurysms - a randomized controlled trial. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 450-6.
49. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018; 67: 2-77.
50. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000535.
51. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010; 52: 825-33.
52. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346-51.
53. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1994-2004.
54. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, et al; Vascular Study Group of New England. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2014; 59: 1615-21.
55. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy — the MIRROR study: a randomised



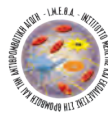
-

- update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 860-70.
71. Taussky P, Hanel RA, Meyer FB. Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurosurg Focus.* 2011; 31: E7.
72. Redgrave JN, Rothwell PM. Asymptomatic carotid stenosis: what to do. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 58-64.
73. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 1491-502.
74. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004; 363: 915-24.
75. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1415-25.
76. Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA. United Kingdom carotid artery stent registry: short- and long-term outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 1221-31.
77. Eslami MH, McPhee JT, Simons JP, et al. National trends in utilization and postprocedure outcomes for carotid revascularization 2005 to 2007. *J Vasc Surg.* 2011; 53: 307-15.
78. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
79. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375: 985-97.
80. Murad MH, Shahrour A, Shah ND, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg.* 2011; 53: 792-97.
81. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomized comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet.* 2021; 398: 1065-73.
82. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 649-55.
83. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 405-10.
84. O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke.* 2008; 39: 1638-46.
85. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid



-

- vical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol.* 2019; 76: 657-64.
100. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD001458.
 101. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2004; 17: 21-7.
 102. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 779-84.
 103. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, et al. Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38: 402-7.
 104. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A, et al. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40: 162-7.
 105. Alcocer F, Novak Z, Combs BR, et al. Dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) is associated with increased all-cause mortality after carotid revascularization for asymptomatic carotid disease. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 950-5.
 106. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, et al. Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50: 412-9.
 107. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 779-84.
 108. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 522-7.
 109. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, et al. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006; 29: 519-21.
 110. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1660-71.
 111. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1493-501.
 112. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, et al. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 521-9.
 113. Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016; 37: 390-9.



114. Kapadia SR, Bajzer CT, Ziada KM, et al. Initial experience of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting: a safe and effective adjunctive therapy. *Stroke*. 2001; 32: 2328-32.
115. Galyfos G, Geropapas G, Sigala F, et al. Meta-Analysis of Studies Evaluating the Effect of Cilostazol on Major Outcomes After Carotid Stenting. *J Endovasc Ther*. 2016; 23: 186-95.

5. ΣΥΝΟΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ – ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

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

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

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΠΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΟΙΧΤΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

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

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

ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, συστήνεται να λαμβάνουν οπωσδήποτε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου	I	A
Σε ασθενείς με PAD (LEAD) που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας και προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο, για διάστημα 1-6 μηνών μετά την επέμβαση	Ila	B
Οι ασθενείς με PAD (LEAD) οι οποίοι υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, προτείνεται να λαμβάνουν ως αντιθρομβωτική αγωγή μετά το αρχικό βραχύ διάστημα λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, συνδυασμό ριβαροξαμπάνης (2,5mg δύο φορές ημερησίως) με ασπιρίνη (100mg ημερησίως), έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη για μακρύ χρονικό διάστημα, εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός	Ila	B
Μετά από ενδαγγειακή επέμβαση επαναιμάτωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αντιπηκτική αγωγή, η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού (κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης) προτείνεται για 1 μήνα (με μέγιστο τους 6μήνες), εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός. Στην συνέχεια διατηρείται μόνο η χρόνια αντιπηκτική αγωγή. Εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός, προτείνεται η συνέχιση της χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής ως μονοθεραπεία χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού	Ila	C
Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προτείνεται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο και δια βίου	Ila	C

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ**ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (>50%) καρωτιδική στένωση προτείνεται η δια βίου λήψη ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως). Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία	IIa	B
Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (>50%) καρωτιδική στένωση δεν συστήνεται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη	III	B

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke), συστήνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) για 21 ημέρες και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή εναλλακτικά με ασπιρίνη δια βίου	I	A
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke), θα μπορούσε να χορηγηθεί ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-150mg ημερησίως) και τικαγκρελόρης (90mg δις ημερησίως) για 30 ημέρες επί αδυναμίας λήψεως κλοπιδογρέλης, και εφ' όσον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός, ενώ έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη δια βίου	IIb	B
Δεν συστήνεται η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με συμπτωματική CarAD	III	B

ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΕΣΩ ΚΑΡΩΤΙΔΟΣ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας η αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη αρχικά και βαρφαρίνη εν συνεχεία δεν υπερτερεί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) ή τον συνδυασμό αυτών προτείνεται ως πρώτη επιλογή αντιθρομβωτικής θεραπείας με βάση την απλότητα στην χρήση και το πιθανώς καλύτερο αιμορραγικό προφίλ έναντι της αντιπηκτικής με κουμαρινικά φάρμακα	Ila	B

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΠΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΕΚΤΟΜΗ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή συστήνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με λήψη κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως), προ, κατά και μετά την επέμβαση	I	B
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke) που πρόκειται να υποβληθούν σε καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή, προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) μέχρι την ημέρα της επέμβασης (ή μέχρι τις 21 ημέρες μετά το επεισόδιο), και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου	IIa	B

ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟ ΣΤΕΝΤ

Σύσταση	Κλάση	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου συστήνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως)	I	B
Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται να ξεκινά τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και να συνεχίζεται για 1 μήνα, μετά τον οποίο θα μετατραπεί σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου	IIa	B
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση >50% (πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έλασσον Stroke) που πρόκειται να υποβληθούν σε CAS, προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) και ασπιρίνη (75-150mg ημερησίως) μέχρι ένα μήνα μετά την επέμβαση και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα δια βίου	IIa	B

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Περιφερική Αρτηριακή Νόσο των κάτω άκρων (PAD-LEAD)

Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg/od) ή Κλοπιδογρέλη (75mg/od), θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφράγματος, εγκεφαλικού και εν γένει καρδιαγγειακού θανάτου [IIb, C]

Συμπτωματικοί ασθενείς

Συστήνεται δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [I, A]

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg/od) και κλοπιδογρέλη (75mg/od) θα μπορούσε να χορηγηθεί μόνο σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο αιμορραγίας [IIb, C]

Η κλοπιδογρέλη προτείνεται έναντι της ασπιρίνης ως μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [IIa, B]

Ο συνδυασμός ασπιρίνης (100mg/od) και ριβαροξαμπάνης (2,5mg/bid) προτείνεται έναντι της ασπιρίνης ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [IIa, B]

Επί χρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η συνέχιση αυτής χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού [IIa, B]

Η σιλοσταζόλη (50-100mg/bid) θα μπορούσε να χορηγηθεί επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού με σκοπό την αύξηση της απόστασης βάδισης σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα [IIb, B]

Δεν συστήνεται η προσθήκη κουμαρινικού αντιπηκτικού στο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο [III, B]

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Περιφερική Αρτηριακή Νόσο των κάτω άκρων (PAD-LEAD) Επεμβάσεις επαναγγείωσης

Χειρουργικές (ανοικτές) επεμβάσεις

Προτείνεται η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg/od) ή με ασπιρίνη (75-150mg/od) [IIa, B]

Προτείνεται ο συνδυασμός ριβαροξαμπάνης (2,5mg/bid) με ασπιρίνη (100mg/od), έναντι της ασπιρίνης [IIa, B]

Επί χρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η συνέχιση αυτής χωρίς την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού [IIa, B]

Ενδαγγειακές επεμβάσεις

Συστήνεται οπωσδήποτε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg/od) ή με ασπιρίνη (75-150mg/od) [I, A]

Προτείνεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150mg/od) και κλοπιδογρέλη (75mg/od), έναντι της μονοθεραπείας για διάστημα 1-6 μηνών [IIa, B]

Προτείνεται ο συνδυασμός ασπιρίνης (100mg/od) και ριβαροξαμπάνης (2,5mg/bid) έναντι της ασπιρίνης, μετά την βραχείας διάρκειας αρχική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [IIa, B]

Επί χρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η προσθήκη ενός αντιαιμοπεταλιακού (κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης) για 1-6 μήνες εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αποδεκτός [IIa, C]

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Αποφρακτική Νόσο των Καρωτίδων

Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Προτείνεται η δια βίου λήψη ασπιρίνης (75-150mg/od) ή εναλλακτικά κλοπιδογρέλης (75mg/od) [IIa, B]

Δεν συστήνεται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη) [III, B]

Συμπτωματικοί ασθενείς

Συστήνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150mg/od) και κλοπιδογρέλη (75mg/od) για 21 ημέρες από το εγκεφαλικό επεισόδιο και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή εναλλακτικά με ασπιρίνη [I, A]

Δεν συστήνεται η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των αντιαιμοπεταλιακών [III, B]

Διαχωρισμός έσω καρωτίδας

Προτείνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη (75mg/od) ή ασπιρίνη (75-150mg/od) ή τον συνδυασμό αυτών, έναντι της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη και κουμαρινικά [IIa, B]

Αντιθρομβωτική αγωγή στην Αποφρακτική Νόσο των Καρωτίδων Επεμβάσεις επαναγγείωσης

Καρωτιδική ενδαρτηρική

Συστήνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με λήψη κλοπιδογρέλης (75mg/od) ή ασπιρίνης (75-150 mg/od), προ, κατά και μετά την επέμβαση [I, B]

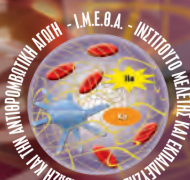
Επί πρόσφατου εγκεφαλικού επεισοδίου προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg/od) και ασπιρίνη (75-150mg/od) μέχρι την ημέρα της επέμβασης (ή μέχρι τις 21 ημέρες μετά το επεισόδιο), και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα [IIa, B]

Καρωτιδικό στέντ

Συστήνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150mg/od) και κλοπιδογρέλη (75mg/od) [I, A]

Προτείνεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να ξεκινά τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και να συνεχίζεται για 1 μήνα [IIa, B]

Επί πρόσφατου εγκεφαλικού επεισοδίου προτείνεται η άμεση έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη (75mg/od) και ασπιρίνη (75-150mg/od) μέχρι ένα μήνα μετά την επέμβαση και έκτοτε η συνέχιση με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ένα από τα δύο φάρμακα [IIa, B]



**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
(Ι.Μ.Ε.Θ.Α.)**

Μαιάνδρου 23, 11528 Αθήνα, Τηλ.: +30 210 7211845, Fax: +30 210 7215082
E-mail: info@imetha.gr, Website: www.imetha.gr