



## ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

### 5<sup>η</sup> Ομάδα εργασίας: Περιφερικές αρτηρίες (Περιφερική αρτηριακή νόσος – Ανευρύσματα – Καρωτίδες)

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

**Μέλη:** **Αθανάσιος Γιαννούκας**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής  
[e-mail: agiannoukas@hotmail.com]

**Σπύρος Βασδέκης**, Αν. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής  
[e-mail: vas25@otenet.gr]

**Ανδρέας Λάζαρης**, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής  
[e-mail: andreaslazaris@hotmail.com]

**Σταύρος Σπηλιόπουλος**, Επ. Καθηγητής Ακτινολογίας  
[e-mail: stavspiliop@gmail.com]

**Γεώργιος Κούβελος**, Αγγειοχειρουργός  
[e-mail: geokouv@gmail.com]

**Εμπλουτισμένη ανακεφαλαίωση των πλέον πρόσφατα**

**δημοσιευμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την:**

**Αντιθρομβωτική αγωγή στις περιφερικές αρτηρίες**

**Μάρτιος 2016**

**Μ. Ματσάγκας, Σ. Σπηλιόπουλος, Α. Λάζαρης,  
Γ. Κούβελος, Σ. Βασδέκης, Α. Γιαννούκας**

## **Περιεχόμενα**

### **1. Πρόλογος**

### **2. Περιφερική αρτηριακή νόσος – Ανευρύσματα**

#### **2.1 Γενική θεώρηση**

#### **2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή**

#### **2.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου**

##### **2.3.1 Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης**

##### **2.3.2 Ενδαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης**

### **3. Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων**

#### **3.1 Γενική θεώρηση**

#### **3.2 Αντιθρομβωτική αγωγή**

##### **3.2.1 Ασυμπτωματικοί ασθενείς**

##### **3.2.2 Συμπτωματικοί ασθενείς**

#### **3.3 Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου**

##### **3.3.1 Καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή**

##### **3.3.2 Ενδαγγειακή αντιμετώπιση καρωτιδικής νόσου**

### **4. Βιβλιογραφικές αναφορές**

## 1. Πρόλογος

Η εμπλουτισμένη ανακεφαλαίωση των κατευθυντήριων οδηγιών του Ινστιτούτου Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (ΙΜΕΘΑ), για τις περιφερικές αρτηρίες βασίστηκε στις πλέον πρόσφατες οδηγίες (μέχρι βάθους 5ετίας), 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), [6-9], της European Society of Cardiology (ESC), [10, 11], της συνεργασίας των Αμερικανικών Επιστημονικών Εταιρειών, όπως των AHA, SVS, American Society of Anesthesiology (ASA), American College of Radiology (ACR), και πολλών άλλων [12], και της Society for Vascular Surgery (SVS), [13, 14]. Όπου όπως είναι φυσικό υπήρχαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των παραπάνω κατευθυντήριων οδηγιών η ομάδα εργασίας επέλεξε, και στην βάση των νεότερων δεδομένων που έχουν εν τω μεταξύ δημοσιευθεί, να διατυπώσει την πλέον κρατούσα επί του παρόντος άποψη χωρίς να εκφράζεται δογματικά.

Καθώς η βιβλιογραφία επί του θέματος εμπλουτίζεται με ταχείς ρυθμούς, κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθούν σημαντικές πρόσφατες δημοσιεύσεις οι οποίες δύνανται κατά την άποψη της ομάδας εργασίας να τροποποιήσουν τις οδηγίες όπως έχουν αυτές δημοσιευθεί από τις παραπάνω εταιρείες. 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 οδηγιών να είναι όσο το δυνατόν πιο απλή, χωρίς βέβαια να ξεφεύγει από τα όρια της επιστημονικής διατύπωσης, καθώς ο στόχος της έκδοσης των κατευθυντήριων

οδηγιών 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 μέσο 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 ένα απλό και κατανοητό σύστημα τεκμηρίωσης ως εξής:

**Επίπεδο Τεκμηρίωσης-Σύστασης (ΕΤ-Σ): ισχυρό, μέτριο και ασθενές**, με το οποίο εκφράζεται κυρίως η ποιότητα των δημοσιευμένων στοιχείων που υποστηρίζουν κάθε οδηγία, αλλά και ο αριθμός των επιστημονικών εταιρειών που την υποστηρίζουν.

## 2. Περιφερική αρτηριακή νόσος – Ανευρύσματα

### 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. Η νόσος εκδηλώνεται κλινικά αρχικά ως διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή άλγος του πάσχοντος άκρου κατά τη βάρδιση (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. Η φυσική εξέλιξη της 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 των αρχικά διαγνωσθέντων ασθενών που κυμαίνεται από 5-20% και τελικά στον ακρωτηριασμό του άκρου ένα ποσοστό 1-5% των ασθενών. Έχει υπολογιστεί ότι περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη πάσχουν από PAD, ενώ η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 2,5% σε ανθρώπους ηλικίας 40-59 ετών και άνω του 20% σε άτομα άνω των 70 ετών. [15, 16] 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 καρδιοαγγειακό 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 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 πάσχουν από 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 ανευρυσματική 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 ακρωτηριασμό. [16]

## **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 ισχαιμικό 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 θρομβώσεως, 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 μείωσε 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 νοσημάτων. [17] Σε ασθενείς με PAD η μείωση των σοβαρών αγγειακών συμβάντων ήταν της τάξης του 23% και ήταν παρόμοια τόσο σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, 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 πάσχουν από 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. [16, 18, 19] Τα φάρμακα που σήμερα κυρίως χορηγούνται στην PAD είναι τα αντιαιμοπεταλικά με κύριους αντιπροσώπους το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) και την 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).

[20] 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 επιπλοκών. [20] 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 γαστρεντερικό. [18] 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 απεδείχθη οριακά ανώτερη από την μονοθεραπεία με ασπιρίνη (πρωτογενές 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;  $p<0,001$ ). [21] 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;  $p=0,29$ ).

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 την 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 δραστηριότητα παρά τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη (high on-treatment platelet reactivity) επηρεάζει αρνητικά τα κλινικά αποτελέσματα της ενδαγγειακής θεραπείας για την PAD. [22]

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 IC χωρίς απώλεια ιστού. Η σιλοσταζόλη 100 mg x 2 (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, 13, 23] Μια πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ανέδειξε την ανωτερότητα του συνδυασμού του νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού Voraparaxar με ασπιρίνη έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, σε ασθενείς με PAD (οι οποίοι αποτελούσαν όμως μόλις το 15% περίπου του συνόλου), για τη μείωση περιφερικών οξέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των επανεπεμβάσεων, αλλά με το κόστος του σημαντικά αυξημένου κινδύνου μέτριων και σοβαρών αιμορραγιών. [24]

Η 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 αύξησης της πιθανότητας για μείζονα αιμορραγία. [1, 13, 25]

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD (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, 26, 27] Είναι αμφίβολο εάν η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που ενδέχεται να αναπτύξουν PAD (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, 11, 13]

Σήμερα, υπάρχει έλλειψη συναίνεσης όσον αφορά στον τύπο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς με PAD. 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, 10, 13] Σε μια πιο πρόσφατη network meta-analysis, 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 PAD. [28] Σύμφωνα με την ανάλυση μονοθεραπείες με ασπιρίνη, σιλοσταζόλη, voraraxar και picotamide ήταν αναποτελεσματικές στην 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), vorapaxar (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). [28] Με βάση τα παραπάνω, η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη παρουσίασε το πιο ευνοϊκό προφίλ οφέλους-ζημίας και θα πρέπει να θεωρείται σήμερα η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με PAD (χορηγούμενη δια βίου).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS, ασθενείς που πάσχουν από ανευρυσματική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως), αφού όπως αναφέρθηκε αυτή θεωρείται ως κλινικό ισοδύναμο CAD. [8]

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα, και τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η ομάδα εργασίας κατέληξε στις παρακάτω συνοπτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους **ασθενείς που πάσχουν από PAD ή ανευρυσματική νόσο της αορτής:**

- Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD συνιστάται δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (*ET-Σ: ισχυρό*), με κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως, (*ET-Σ: μέτριο*). Η χαμηλής δόσης ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) θα μπορούσε να προτιμηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο Stroke όπως είναι εκείνοι με ταυτόχρονη καρωτιδική νόσο, αλλά και σε εκείνους με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα του CYP2C19, (*ET-Σ: μέτριο*).
- Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD 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 (ET-Σ: ασθενές), ενώ επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, (ET-Σ: ισχυρό). Ως εκ τούτου, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να χορηγείται μόνο σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο αιμορραγίας, (ET-Σ: ασθενές).

- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης <0.9), η δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη, (75-150mg) ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο AMI, Stroke και εν γένει αγγειακού θανάτου, (ET-Σ: μέτριο).
- Η χρησιμότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υποψία ανάπτυξης PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης >0.9 και <1.0), ως προς την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, παραμένει αμφισβητήσιμη. Θα μπορούσε να συσταθεί θεραπεία με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν συμπτωματική PAD ή εν γένει καρδιαγγειακή νόσο (ύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, διαβητικοί, καπνιστές, κτλ), (ET-Σ: ασθενές).
- Η σιλοσταζόλη σε δόση 100 mg δις ημερησίως αυξάνει την απόσταση βάρδισης σε συμπτωματικούς ασθενείς με PAD στο στάδιο της διαλείπουσας χωλότητας και μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη), (ET-Σ: μέτριο).
- 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 θα πρέπει να αποφεύγεται, (ET-Σ: μέτριο).

- **Ασθενείς που πάσχουν από ανευρυσματική νόσο της αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75–150mg ημερησίως, (ET-Σ: ασθενές).**

## **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), έχει δειχθεί ότι βελτιώνουν την βατότητα των χειρουργικών παρακάμψεων κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου και πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά. [29] Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων ακρωτηριασμών κατόπιν περιφερικών επεμβάσεων επαναγγείωσης (RR: 0,68; 95% CI: 0,46-0,99 compared to aspirin; NNT = 94), αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (RR: 1,48; 95% CI: 1,05-2,10; NNH = 215). [28] Η συνδυασμένη θεραπεία ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έχει δειχθεί στην τυχαιοποιημένη μελέτη CASPAR ότι βελτιώνει την βατότητα των χειρουργικών παρακάμψεων με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος. [1, 30] 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, 13] Δεν υπάρχουν

προς το παρόν καθόλου δεδομένα για την βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής 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 παρακάμφσεων με φλεβικό μόσχευμα, διπλασιάζοντας όμως τον κίνδυνο για αιμορραγία. [31] Πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή, και μόνο σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση του μοσχεύματος και απώλειας του μέλους.

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. [8]

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

- **Οι ασθενείς με PAD οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης για την αντιμετώπιση της νόσου, πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου, (ET-Σ: ισχυρό).**

- Ασθενείς με PAD που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, μπορούν να λαμβάνουν συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για κάποιο διάστημα μετά την επέμβαση, εφ' όσον είναι μικρού αιμορραγικού κινδύνου, (ET-Σ: ασθενές).
- Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμψεις με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος θα πρέπει να χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για τουλάχιστον 6 μήνες, (ET-Σ: μέτριο).
- Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμψεις με φλεβικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος και βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, μπορεί να χορηγηθούν κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος σε υψηλή δοσολογία (στόχος INR: 3.0-4.5) αντί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφ' όσον και μόνον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μικρός, (ET-Σ: μέτριο).
- Οι ασθενείς που χειρουργούνται με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως σε όλη την περι-εγχειρητική περίοδο, την οποία θα συνεχίσουν δια βίου, (ET-Σ: ασθενές).

### 2.3.2 Ενδαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, θα πρέπει να χορηγείται οπωσδήποτε 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 [22, 32], ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και πρόσφατη μετα-ανάλυση. [28] 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, 13] 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 αγγεία. [33] 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 [22, 32], αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι πρόσφατες μετα-αναλύσεις καρδιολογικών μελετών αναφέρουν ότι η 6-μηνη διάρκεια θα πρέπει να θεωρείται ασφαλής. [34] Σε κάθε περίπτωση η διάρκεια χορήγησης δεν θα πρέπει να υπολείπεται του 1 μηνός μετεγχειρητικά. [13]



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 επεμβάσεων. [35, 36] 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, 37]

Όπως γίνεται φανερό, η ασφάλεια, το είδος, η αποτελεσματικότητα και η διάρκεια θεραπείας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η χρήση των νεότερων P2Y<sub>12</sub> αναστολέων όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη και στους ασθενείς με PAD, αλλά και ο ρόλος του ελέγχου της ενεργότητας των αιμοπεταλίων και της εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πριν από κάποια ενδαγγειακή περιφερική επέμβαση επαναιμάτωσης, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και τεκμηρίωση. [38]

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο κατά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία. Έχει όμως δειχθεί 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 ασπιρίνη. [39] Κατά τη διάρκεια της ενδαγγειακής θεραπείας, συνιστάται ενδαρτηριακή ή ενδοφλέβια bolus χορήγηση κλασικής ηπαρίνης στη δόση των 50 IU/Kg και εν συνεχεία διατήρηση των επιπέδων ACT (Active Clotting Time) περί τα 250-300 sec. [40, 41] Η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών της GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών

επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία έχει δειχθεί 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 ευρέως. [42]

Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, για την πρόληψη των περιεγχειρητικών καρδιακών επεισοδίων [8, 43]

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

- **Οι ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, θα πρέπει να λαμβάνουν οποσδήποτε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου, (ET-Σ: ισχυρό).**
- **Σε ασθενείς με PAD 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 μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά την επέμβαση, (ET-Σ: μέτριο).**
- **Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, (ET-Σ: μέτριο).**

### 3. Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

#### 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, αφ' ενός μειώνει την αιματική παροχή στον εγκέφαλο, αλλά κυρίως 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 επεισόδιο παροδικού ή μόνιμου Stroke. [44, 45] Κλινικά σημαντική στένωση η οποία αυξάνει τον κίνδυνο Stroke θεωρείται εκείνη που είναι μεγαλύτερη από 50% της διαμέτρου του αγγείου. [46] Η επίπτωση 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 η αντίστοιχη επίπτωση 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 σημαντικοί. [47] Ο σακχαρώδης

διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν τους υπόλοιπους τροποποιήσιμους 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, Stroke 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%. [48] Σε αυτούς τους ασθενείς, υπάρχει ένδειξη για ενδαρτηριεκτομή της καρωτίδας (Carotid endarterectomy, CEA), όταν ο περιεγχειρητικός 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, 14, 49]

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 έτη. [50] Σε αυτούς τους ασθενείς, η CEA αναφέρεται ότι μείωσε τον απόλυτο 5ετή κίνδυνο Stroke ή θανάτου κατά 4,6% όταν η στένωση είναι μεταξύ 50-69%, και κατά 16% σε στένωση 70-99%. [51] 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 10% των συνολικών επεμβάσεων στις καρωτίδες αφορούν σε CAS. [52] 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 δεδομένα. [53-55]

### **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 την εφαρμογή συνήθως πιο έντονης 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 καρωτίδας. [14] Ειδικότερα, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη η χορήγηση της ασπιρίνης έναντι χορήγησης εικονικού φαρμάκου (placebo) απέτυχε να δείξει σημαντική μακροχρόνια προστασία στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη. [56] Από την άλλη μεριά προτείνεται η 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. [14, 57] 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, 12, 14] Πλην της ασπιρίνης, γενικά δε συστήνεται η χρήση άλλου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα για τη βελτίωση του οφέλους έναντι πιθανού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση. [14]

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 αιμορραγίας. [21] 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 πάσχουν από ασυμπτωματική CarAD:**

- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (> 50%) καρωτιδική στένωση συνιστάται η δια βίου λήψη ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως). Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία. Δεν συνιστάται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη, (ET-Σ: μέτριο).

### 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 ξεχωριστά. [17] 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 θεραπεία. [58] 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 Stroke, παροδικό ή μόνιμο. Η σχετικά μικρή δόση της ασπιρίνης (75-325 mg) έχει φανεί ότι είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής από τις μεγαλύτερες δόσεις. [18, 59] Η κλοπιδογρέλη, ως εναλλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή της ασπιρίνης σε ασθενείς με κλινική εκδήλωση αρτηριοσκλήρυνσης, εξετάστηκε κυρίως στη μελέτη CAPRIE. [20] Στην υπο-ομάδα των ασθενών που έπασχαν από Stroke η κλοπιδογρέλη παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα από την ασπιρίνη σε σχέση με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, 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 διπυριδαμόλη. [60] 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 ασπιρίνη. [61] 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 θανάτου. [62] 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 οδηγιών από τις διάφορες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες συστήνει ανεπιφύλακτα την χορήγηση



αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δια βίου στους συμπτωματικούς ασθενείς με CarAD, θεωρώντας ισοδύναμες τρεις εναλλακτικές αγωγές, και συγκεκριμένα προτείνεται είτε η μονοθεραπεία με ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως), είτε ο συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης (25/200 mg δύο φορές ημερησίως), είτε η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως). [3, 5, 12, 14]

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, 12] 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 συμπτωμάτων. [63] 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 επιπλοκών. [64] Τέλος στη σχετικά πρόσφατη μελέτη CHANCE, στους ασθενείς με παροδικό ή μικρό Stroke 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 ασπιρίνη. [65] 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 ως άμεση αρχική θεραπεία αμέσως μετά από το νευρολογικό συμβάν και μέχρι το πολύ 3 μήνες μετά από αυτό. [5, 12]

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος (αναστολείς της βιταμίνης Κ), έχει φανεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για τη δευτερογενή πρόληψη νευρολογικών επεισοδίων σε ασθενείς με CarAD, οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, και ως εκ τούτου δεν ενδείκνυνται στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής στένωσης των καρωτίδων. [66-68] 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 πάσχουν από 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 πάσχουν από συμπτωματική CarAD**:

- Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση συστήνεται η λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και ως θεραπεία προτείνεται είτε η μονοθεραπεία με ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως), είτε ο συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης (25/200 mg δύο φορές ημερησίως), είτε η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), (ET-Σ: ισχυρό).
- Ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άμεση αρχική θεραπεία άμεσα μετά από το νευρολογικό συμβάν και μέχρι το πολύ 3 μήνες μετά από αυτό, (ET-Σ: μέτριο).
- Δεν συστήνεται η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με συμπτωματική CarAD, (ET-Σ: ισχυρό).

### 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. [17, 69] 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. [14, 70] Για αυτούς τους λόγους η χορήγηση ασπιρίνης θα πρέπει να αρχίζει πριν και να συνεχίζει και μετά την χειρουργική επέμβαση. [9, 14] 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, 12, 14]

Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται εναλλακτικά της ασπιρίνης κατά την περιεγχειρητική 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. [71, 72] Περισσότερα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες θα ήταν απαραίτητα για την τεκμηρίωση της κλοπιδογρέλης κατά την καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή. [9] Μόνο οι κατευθυντήριες οδηγίες της SVS αναφέρονται προς το παρόν στη δυνατότητα χρησιμοποίησης της κλοπιδογρέλης στην περιεγχειρητική περίοδο της CEA σε καθαρά εξατομικευμένη βάση. [14]

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η προεγχειρητική χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης φαίνεται να μειώνει τον μετεγχειρητικό κίνδυνο Stroke. [73] Εν τούτοις, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας και

ενδεχομένως την θνητότητα ιδίως μετά από CEA σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. [74] Πρέπει εδώ να σημειωθεί πως η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη και κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από ενδαρτηριεκτομή 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 ενδαρτηριεκτομή**:

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή συστήνεται η **αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με λήψη ασπιρίνης (75-325 mg ημερησίως) προ, κατά και μετά την επέμβαση, (ET-Σ: ισχυρό).**
- Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία, (ET-Σ: ασθενές).

### 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, 12, 14]. Η σύσταση αυτή βασίζεται τόσο σε δύο μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες [75, 76], αλλά και στην υιοθέτηση της τρέχουσας πρακτικής από την ενδαγγειακή αντιμετώπιση των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία που είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη [9, 12]. Επίσης κατά τις τυχαιοποιημένες μελέτες του CAS σε σχέση με την CEA, στις περισσότερες όπως στις ICSS και EVA-3S [49, 77], η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συστήνονταν αλλά δεν ήταν υποχρεωτική, ενώ στις μελέτες SAPPHIRE και CREST ήταν υποχρεωτική. [53, 78] 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 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 την συνέχισαν για 2-4 εβδομάδες. [77, 78]

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε CAS. Παρά ταύτα, και σύμφωνα με την πρακτική που ακολουθήθηκε στις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες CAS και CEA, οι δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να ξεκινά πριν από την αγγειοπλαστική (αναφέρεται τουλάχιστον 3 ημέρες) και να συνεχίζεται τουλάχιστον για 1 μήνα με μέγιστο τους 3 μήνες μετά. [9, 12, 14] Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται μετά ως μονοθεραπεία, ανάλογα με το αν ο ασθενής υπήρξε ή όχι συμπτωματικός με βάση τις προηγουμένως εκτεθέντες κατευθυντήριες οδηγίες.

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. Την δόση εφόδου με κλοπιδογρέλη 300mg προ της επέμβασης υποστηρίζει μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη [75], ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS αναφέρουν ότι σε επείγουσες επεμβάσεις CAS θα μπορούσε να δοθεί μία δόση εφόδου με κλοπιδογρέλη 6-12 ώρες προ της επέμβασης. [9] 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 επίπεδο. [79] 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 συμβάντων. [80] Έτσι και εδώ επί του παρόντος δεν μπορεί να υπάρξει σύσταση για χρήση της σιλοσταζόλης κατά το CAS.

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 ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου**:

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου συστήνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως), (ET-Σ: ισχυρό).
- Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να ξεκινά 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και να συνεχίζεται τουλάχιστον για 1 μήνα με μέγιστο τους 3 μήνες, (ET-Σ: μέτριο).

#### 4. Βιβλιογραφικές αναφορές

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(Suppl 2): 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. 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: 2851–2906.

11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635–1701.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckmann J, Hiatt WR, Thompson RW, et.al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-2625.
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et.al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007; 33(Suppl 1): S1-75.
17. 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.
18. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909–19.
19. Robless P, Mikhailidis D P, 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.



20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
21. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.
22. 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.
23. 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>.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000535.
30. 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, 33 e1-2.
31. 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.
32. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy — the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol* 2012; 22:1998-2006.
33. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358: 689-99.
34. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 2371-82.

35. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, Nakashima H, Tsurugida M, Hikichi Y et al. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 48-53.
36. Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation* 2013; 127: 2307-15.
37. Spiliopoulos S. Antiplatelet therapy in critical limb ischemia: update on clopidogrel and cilostazol. *J Cardiovasc Surg.* 2014; 55: 631-40.
38. Spiliopoulos S, Katsanos K, Pastromas G, et al. Initial experience with ticagrelor in patients with critical limb ischemia and high on-clopidogrel platelet reactivity undergoing complex peripheral endovascular procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37: 1450-7.
39. Matsagas M, Jagroop IA, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of a loading dose (300 mg) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 115-20.
40. van Overhagen H, Spiliopoulos S, Tsetis D. Below-the-knee interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 302-11.
41. Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, Fanelli F. Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37: 592-603.
42. Dorffler-Melly J, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: initial experience. *Radiology* 2005; 237:1103-9.
43. Mohler ER, 3rd. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is the best therapy aspirin, clopidogrel, or both? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(Suppl 1): S1-6.

44. Paciaroni M, Silvestrelli G, Caso V, Corea F, Venti M, Milia P, et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry. *Eur J Neurol*. 2003; 10: 361-5.
45. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1083-92.
46. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 860-70.
47. Tausky P, Hanel RA, Meyer FB. Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurosurg Focus*. 2011; 31: E7.
48. Redgrave JN, Rothwell PM. Asymptomatic carotid stenosis: what to do. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 58-64.
49. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. 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.
50. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004; 363: 915-24.
51. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, 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.

52. Eslami MH, McPhee JT, Simons JP, Schanzer A, Messina LM. National trends in utilization and postprocedure outcomes for carotid revascularization 2005 to 2007. *J Vasc Surg* 2011; 53: 307-15.
53. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
54. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, 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.
55. Murad MH, Shahrour A, Shah ND, Montori VM, Ricotta JJ. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg* 2011; 53: 792-97.
56. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. 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.
57. 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.
58. O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke*. 2008; 39: 1638-46.
59. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a

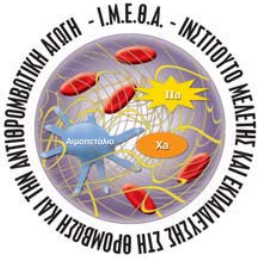
randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*. 1999; 353: 2179-84.

60. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1-13.
61. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 159-66.
62. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238-51.
63. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111: 2233-40.
64. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-7.
65. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11-9.

66. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 115-24.
67. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1444-51.
68. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD001342.
69. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001458.
70. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2004; 17: 21-7.
71. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 779-84.
72. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH. 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.
73. 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.

74. Alcocer F, Novak Z, Combs BR, Lowman B, Passman MA, Mujib M, 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.
75. McKevitt 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.
76. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006; 29: 519-21.
77. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1660-71.
78. 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.
79. Kapadia SR, Bajzer CT, Ziada KM, Bhatt DL, Wazni OM, Silver MJ, 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.
80. Galyfos G, Geropapas G, Sigala F, Aggeli K, Sianou A, Filis K. Meta-Analysis of Studies Evaluating the Effect of Cilostazol on Major Outcomes After Carotid Stenting. *J Endovasc Ther.* 2016; 23: 186-95.





**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

**5<sup>η</sup> Ομάδα εργασίας: Περιφερικές αρτηρίες  
(Περιφερική αρτηριακή νόσος – Ανευρύσματα – Καρωτίδες)**

**Εμπλουτισμένη ανακεφαλαίωση των πλέον πρόσφατα  
δημοσιευμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την:**

**Αντιθρομβωτική αγωγή στις περιφερικές αρτηρίες**

**Μάρτιος 2016**

**Μ. Ματσάγκας, Σ. Σπηλιόπουλος, Α. Λάζαρης,  
Γ. Κούβελος, Σ. Βασδέκης, Α. Γιαννούκας**

**ΣΥΝΟΨΗ – ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ**

## Περιφερική αρτηριακή νόσος

### Αντιθρομβωτική αγωγή

- Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD συνιστάται δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ET-Σ: ισχυρό), με κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως, (ET-Σ: μέτριο). Η χαμηλής δόσης ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) θα μπορούσε να προτιμηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο Stroke όπως είναι εκείνοι με ταυτόχρονη καρωτιδική νόσο, αλλά και σε εκείνους με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα του CYP2C19, (ET-Σ: μέτριο).
- Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD η συνδυασμένη αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg) και κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως, δεν φαίνεται να υπερτερεί σημαντικά της μονοθεραπείας όσον αφορά στην εμφάνιση μεζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (ET-Σ: ασθενές), ενώ επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, (ET-Σ: ισχυρό). Ως εκ τούτου, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να χορηγείται μόνο σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο αιμορραγίας, (ET-Σ: ασθενές).
- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης πίεσης <0.9), η δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη, (75-150mg) ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο AMI, Stroke και εν γένει αγγειακού θανάτου, (ET-Σ: μέτριο).
- Η χρησιμότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υποψία ανάπτυξης PAD (κνημοβραχιόνιος δείκτης >0.9 και <1.0), ως προς την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, παραμένει αμφισβητήσιμη. Θα μπορούσε να συσταθεί θεραπεία με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου να

αναπτύξουν συμπτωματική PAD ή εν γένει καρδιαγγειακή νόσο (ύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, διαβητικοί, καπνιστές, κτλ), (ET-Σ: ασθενές).

- Η σιλοσταζόλη σε δόση 100 mg δις ημερησίως αυξάνει την απόσταση βάδισης σε συμπτωματικούς ασθενείς με PAD στο στάδιο της διαλείπουσας χωλότητας και μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη), (ET-Σ: μέτριο).
- 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 θα πρέπει να αποφεύγεται, (ET-Σ: μέτριο).

## Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου

### Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις επαναιμάτωσης

- Οι ασθενείς με PAD οι οποίοι υποβάλλονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση επαναιμάτωσης για την αντιμετώπιση της νόσου, πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου, (ET-Σ: ισχυρό).
- Ασθενείς με PAD που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, μπορούν να λαμβάνουν συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για κάποιο διάστημα μετά την επέμβαση, εφ' όσον είναι μικρού αιμορραγικού κινδύνου, (ET-Σ: ασθενές).

- Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμφσεις με συνθετικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος θα πρέπει να χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) για τουλάχιστον 6 μήνες, (ET-Σ: μέτριο).
- Σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρακάμφσεις με φλεβικό μόσχευμα κάτωθεν του γόνατος και βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο απώλειας του μέλους ή θρόμβωσης της επέμβασης επαναγγείωσης, μπορεί να χορηγηθούν κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος σε υψηλή δοσολογία (στόχος INR: 3.0-4.5) αντί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφ' όσον και μόνον ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μικρός, (ET-Σ: μέτριο).

### Ενδαγγειακές παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

- Οι ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, θα πρέπει να λαμβάνουν οπωσδήποτε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75-150 mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), η οποία θα αρχίζει προ της επέμβασης και θα διαρκεί δια βίου, (ET-Σ: ισχυρό).
- Σε ασθενείς με PAD 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 μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο, για διάστημα περίπου 6 μηνών μετά την επέμβαση, (ET-Σ: μέτριο).

## Ανευρυσματική νόσος

- Ασθενείς που πάσχουν από ανευρυσματική νόσο της αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75–150mg ημερησίως, (ET-Σ: ασθενές).

## Ανοιχτή χειρουργική επέμβαση

- Οι ασθενείς που χειρουργούνται με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75-150 mg ημερησίως σε όλη την περι-εγχειρητική περίοδο, την οποία θα συνεχίσουν δια βίου, (ET-Σ: ασθενές).

## Ενδαγγειακή επέμβαση αποκατάστασης

- Οι ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν ενδαγγειακά για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75–150mg ημερησίως) σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, (ET-Σ: μέτριο).

## Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

### Αντιθρομβωτική αγωγή

#### Ασυμπτωματικοί ασθενείς

- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού (> 50%) καρωτιδική στένωση συνιστάται η δια βίου λήψη ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως). Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία. Δεν συνιστάται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη, (ET-Σ: μέτριο).

#### Συμπτωματικοί ασθενείς

- Σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση συστήνεται η λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και ως θεραπεία προτείνεται είτε η μονοθεραπεία με ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως), είτε ο συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης (25/200 mg δύο φορές ημερησίως), είτε η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως), (ET-Σ: ισχυρό).
- Ο συνδυασμός ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άμεση αρχική θεραπεία άμεσα μετά από το νευρολογικό συμβάν και μέχρι το πολύ 3 μήνες μετά από αυτό, (ET-Σ: μέτριο).
- Δεν συστήνεται η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων έναντι των αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς με συμπτωματική CarAD, (ET-Σ: ισχυρό).

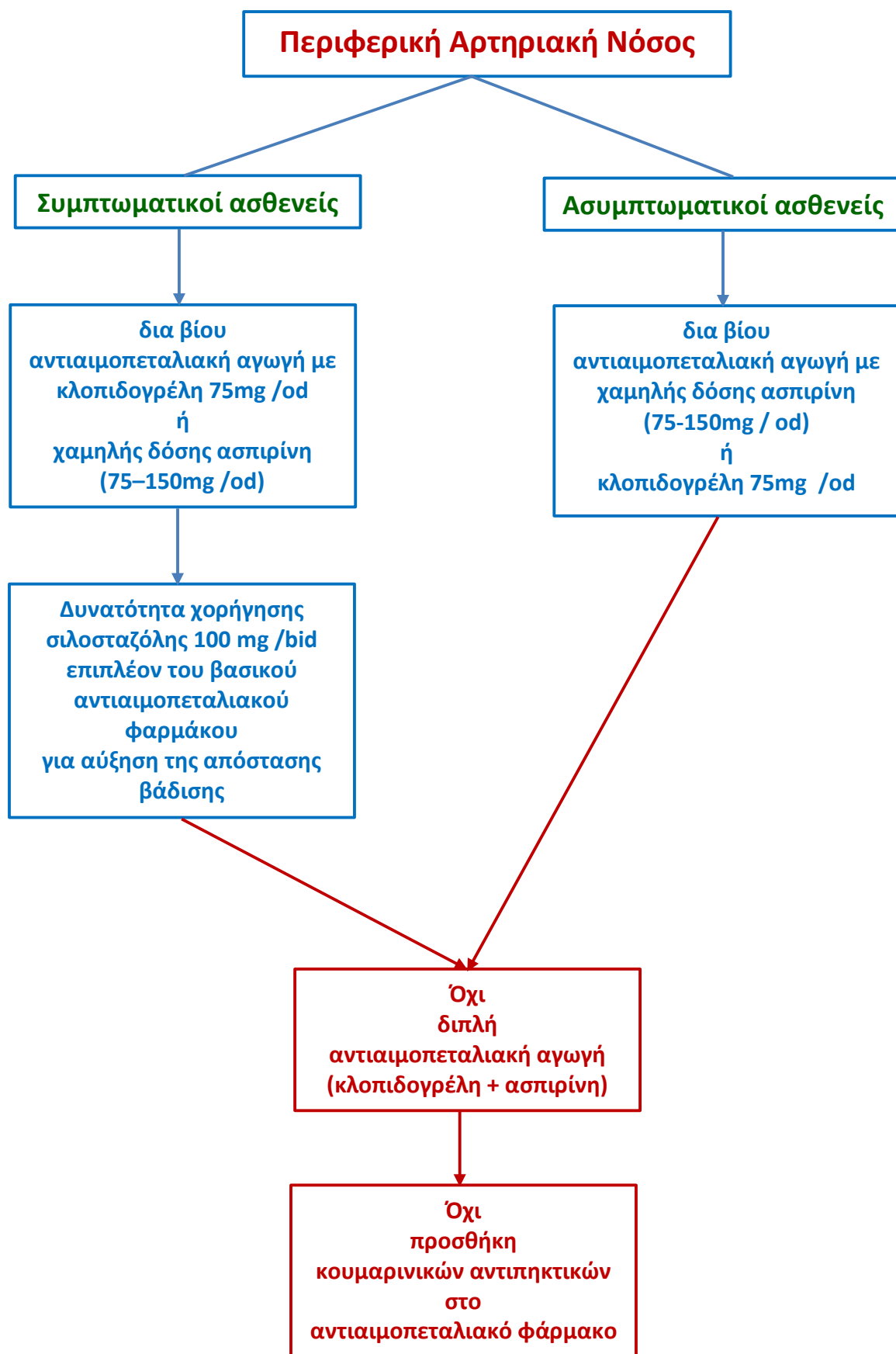
## Αντιθρομβωτική αγωγή επί επεμβατικής αντιμετώπισης της νόσου

### Καρωτιδική ενδαρτηριακτομή

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηριακτομή συστήνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με λήψη ασπιρίνης (75-325 mg ημερησίως) προ, κατά και μετά την επέμβαση, (ET-Σ: ισχυρό).
- Σε περίπτωση αντένδειξης για λήψη ασπιρίνης η χορήγηση κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) θεωρείται ως λογική εναλλακτική θεραπεία, (ET-Σ: ασθενές).

### Ενδαγγειακή αντιμετώπιση

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου συστήνεται η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-325 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως), (ET-Σ: ισχυρό).
- Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να ξεκινά 3 ημέρες πριν από την επέμβαση και να συνεχίζεται τουλάχιστον για 1 μήνα με μέγιστο τους 3 μήνες, (ET-Σ: μέτριο).





**Περιφερική Αρτηριακή Νόσος  
Επεμβάσεις επαναιμάτωσης**

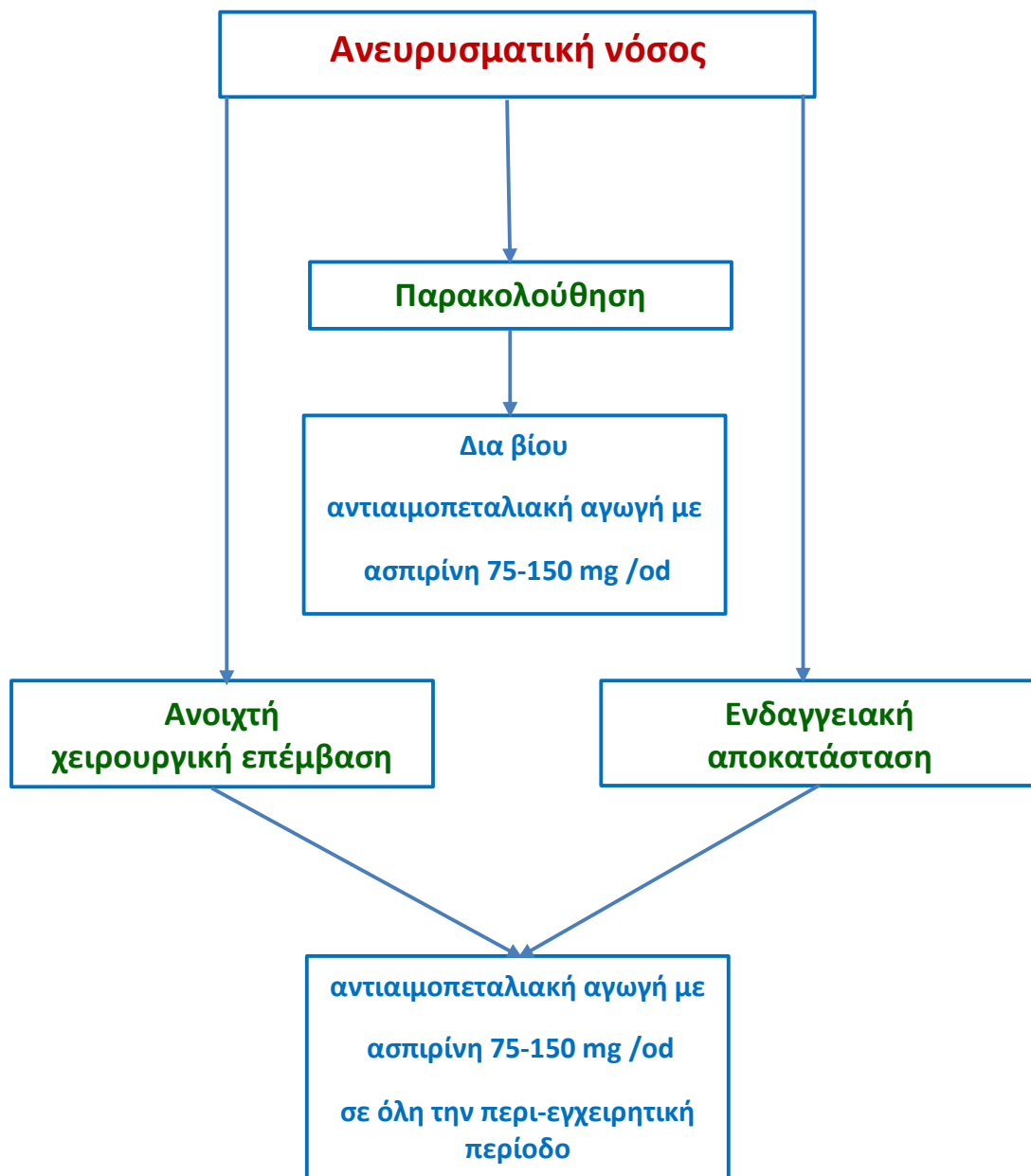
**Ανοιχτές  
χειρουργικές επεμβάσεις**

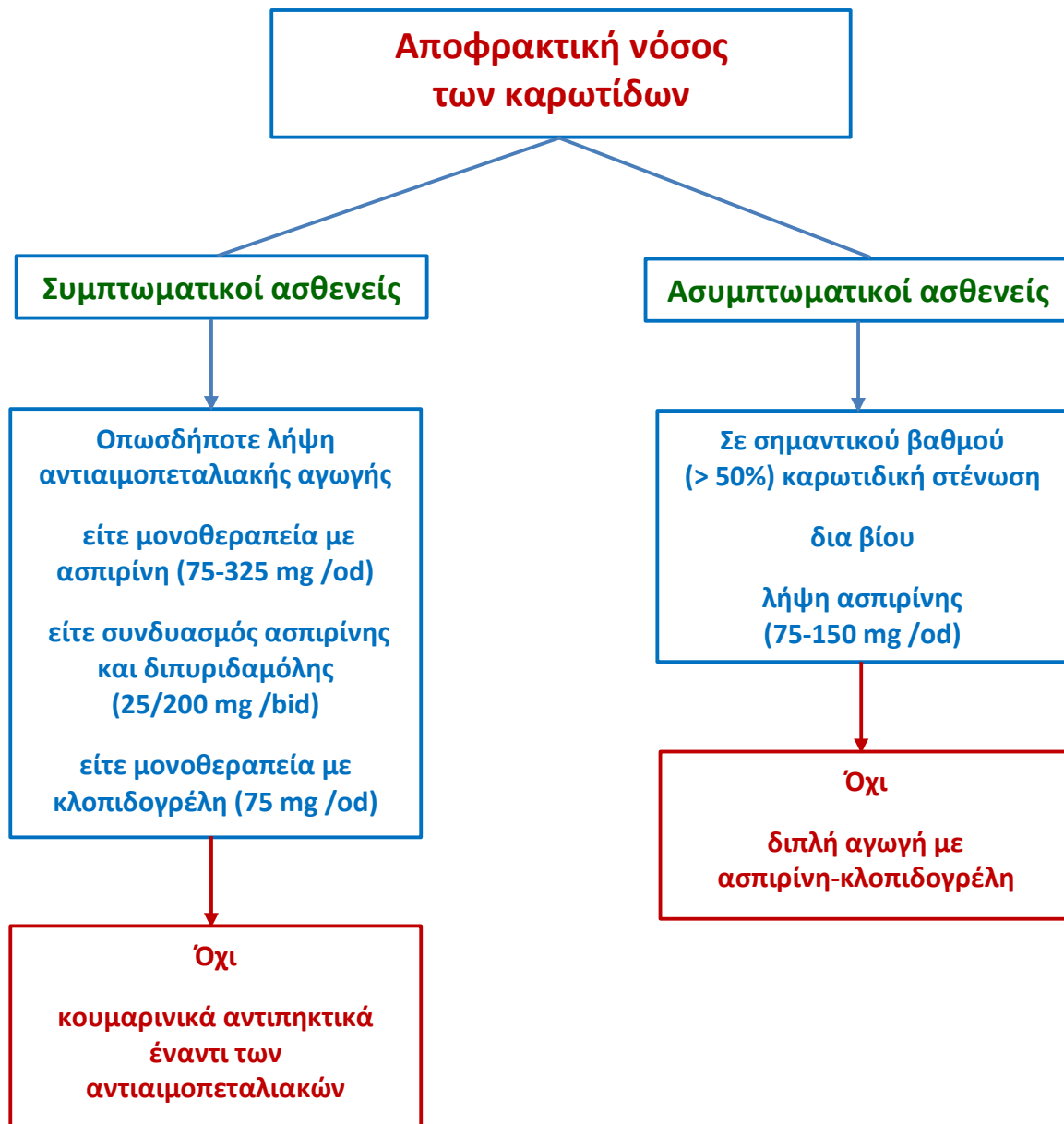
αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με  
ασπιρίνη 75-150 mg /od  
ή  
κλοπιδογρέλη 75 mg /od  
η οποία θα αρχίζει προ της  
επέμβασης και θα διαρκεί  
δια βίου

**Ενδαγγειακές  
παρεμβάσεις**

οποσδήποτε  
αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με  
ασπιρίνη 75-150 mg / od  
ή  
κλοπιδογρέλη 75 mg /od  
η οποία θα αρχίζει προ της  
επέμβασης και θα διαρκεί  
δια βίου

η διπλή  
αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με  
ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη  
φαίνεται να υπερτερεί της  
μονοθεραπείας και  
μπορεί να χορηγείται σε  
ασθενείς με αποδεκτό  
αιμορραγικό κίνδυνο  
για διάστημα περίπου 6  
μηνών μετά την επέμβαση





**Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων  
Επεμβατική αντιμετώπιση**

**Καρωτιδική  
ενδαρτηριεκτομή**

αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με  
ασπιρίνη (75-325 mg /od)  
προ, κατά και μετά την  
επέμβαση

**Ενδαγγειακή  
αντιμετώπιση**

λήψη διπλής  
αντιαιμοπεταλιακής αγωγής  
με ασπιρίνη (75-325 mg /od)  
και κλοπιδογρέλη (75mg /od)

η διπλή αντιαιμοπεταλιακή  
αγωγή πρέπει  
να ξεκινά 3 ημέρες πριν από  
την επέμβαση  
και να συνεχίζεται  
τουλάχιστον για 1 μήνα  
με μέγιστο τους 3 μήνες