

Az alsó végtagi endovascularis verőér-beavatkozások során alkalmazott antithromboticus, antikoaguláns terápia szempontjai

Kolossváry Endre dr.¹ ■ Szabó Ildikó dr.¹ ■ Dósa Edit dr.²
Csobay-Novák Csaba dr.² ■ Farkas Katalin dr.¹ ■ Járai Zoltán dr.³

¹Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológia Profil, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Intervenció Radiológiai Tanszék, Budapest

³Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológia Profil, Budapest

A népesség öregedése, a meghatározó cardiovascularis rizikótényezők – mint a cukorbetegség – egyre nagyobb arányú előfordulása, a csökkenő akut cardiovascularis halálozás az alsó végtagi verőérszűkület növekvő megjelenésével jár. Ezzel együtt szaporodnak a beavatkozást igénylő, jelentős életminőség-romlást, illetve végtag-veszélyeztetettséget okozó, súlyosabb esetek. Ilyenkor az alsó végtagi revascularisatio szüksége merül fel, ami az utóbbi évtizedben az endovascularis beavatkozások számának növekedéséhez vezetett. A beavatkozások technikai sikere mellett újabb szűkületek, elzáródások veszélyével kell számolni. Ennek hátterében az atherosclerosis progressziója mellett a beavatkozáshoz köthető, kontrollált érfalsérülés indukálta vascularis remodelling (neointima-hyperplasia), valamint thromboticus tényezők állnak. Az ér-nyitvamaradás hosszú távú biztosításának feltétele a fenti folyamatok megelőzésére alkalmazott optimális gyógyszeres kezelés. Ennek biztosítása elengedhetetlen a beavatkozást megelőzően, periprocedurálisan, majd az érintett betegkör hosszú távú gondozása során. A gyógyszeres terápia lehetőségei közül az antithromboticus, antikoaguláns terápia kiemelt jelentősége van. Az ezen hatású gyógyszerek alkalmazását igen nehézé teszi (i) a thromboticus elzáródás kiújulása és a potenciális vérzés közötti dinamikusan változó egyensúly bizonytalansága, (ii) az egyéb társbetegségek kapcsán felmerülő terápiás szempontok egyidejű érvényesítése, valamint (iii) a napi ellátásban támpontot adó tudományos bizonyítékok relatív hiánya. Az összefoglaló tanulmány a fenti gyógyszerterápiás terület legújabb eredményeit kísérli meg elemezni. *Orv Hetil.* 2022; 163(3): 98–108.

Kulcsszavak: alsó végtagi verőérbetegség, endovascularis beavatkozás, antikoaguláns terápia, thrombocytáaggregáció-gátló terápia

Aspects of antithrombotic and anticoagulant therapies in patients undergoing endovascular procedures for lower extremity arterial disease

The aging of the population, the increasing prevalence of important risk factors of atherosclerosis, like diabetes, and the declining mortality of acute cardiovascular conditions lead to increased peripheral arterial disease incidence. At the same time, cases showing a severe decline in quality of life or danger of limb loss get more prevalent that demands vascular interventions. In such cases, revascularization is recommended, and consequently, in the last decade, an expansion in endovascular procedures can be seen. Considering these procedures, besides a technical success, the risk of new stenosis or occlusion may be imminent. This may be accounted for the progression of atherosclerosis and the controlled vascular injury caused by the procedure itself that induces vascular remodeling (neointima hyperplasia) and thrombotic hyperactivity. The long-term vascular patency is closely associated with the success of an optimal medical treatment strategy. Its effect is considered essential prior to the endovascular procedure, perioperatively, and in the phase of long-term follow-up of the affected patients. In this scenario, antithrombotic and anticoagulant therapy regimes bear particular relevance. The use of this kind of drugs is challenged by (i) the uncertainty of dynamic changes of balance between the thrombotic reocclusion and the risk of bleeding, (ii) the interplay of treatment strategy related to concomitant diseases, (iii) the relative lack of high-level scientific pieces of evidence guiding daily routine. The narrative review makes an effort to provide new findings and an analysis of this therapeutic field.

Keywords: lower extremity arterial disease, endovascular procedures, anticoagulant therapy, platelet aggregation inhibition therapy

Kolossváry E, Szabó I, Dósa E, Csobay-Novák Cs, Farkas K, Járai Z. [Aspects of antithrombotic and anticoagulant therapies in patients undergoing endovascular procedures for lower extremity arterial disease]. *Orv Hetil.* 2022; 163(3): 98–108.

(Beérkezett: 2021. június 17.; elfogadva: 2021. július 18.)

Rövidítések

ACE = angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ACT = (activated clotting time) aktivált alvadási idő; ASA = acetilszalicilsav; BMI = (body mass index) testtömegindex; EHRA = (European Heart Rhythm Association) Európai Szívritmus Egyesület; GLP = (glucagon-like peptid) glükagon-szerű peptid; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; ISTH = (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság; LEAD = (lower extremity arterial disease) alsó végtagi verőérbetegség; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; NOAC = (novel anticoagulant) új típusú antikoaguláns; PAD = (peripheral artery disease) perifériás verőérbetegség; PBS = (peripheral bleeding score) perifériás vérzési pontszám; SGLTP2 = (sodium-glucose cotransporter) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; STOP-IC = (Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol) a perifériás beavatkozás megfelelő kezelése cilosztazzollal; TAG = (thrombocytiaaggregáció-gátló; TIMI = (thrombolysis in myocardial infarction) thrombolysis myocardialis infarktuszban

Az epidemiológiai kutatások az alsó végtagi verőérbetegség (lower extremity arterial disease – LEAD) világszerte megfigyelhető növekvő előfordulásáról számolnak be [1]. Ennek hátterében a népesség öregedése [1], a LEAD kockázatát növelő olyan társbetegségeknek, mint a cukorbetegség globálisan [2], így hazánkban is megfigyelt [3] növekvő gyakorisága, valamint az akut cardiovascularis megbetegedések (szívinfarktus, stroke) okozta halálozás számottevő csökkenése valószínűsíthető. Az utóbbi háttérben az elmúlt évtizedekben növekvő gyakorisággal alkalmazott primer és szekunder cardiovascularis prevenció, az adott kórkép kezelésének fejlődése, valamint az eddigiekben fel nem tárt tényezők valószínűsíthetők [4].

A LEAD növekvő betegségterhe megnövelte azon esetek számát is, amikor a betegség progressziója az életminőség jelentős romlásához vagy a végtagvesztés veszélyéhez vezet. Ezekben az esetekben az irányelvek az érájárhatóság helyreállításának fontosságát hangsúlyozzák [5–7]. Az ezt lehetővé tevő nyitott érsebészeti beavatkozások és a percutan technikák (endovascularis beavatkozások) arányában eltolódás figyelhető meg. A növekvő hatékonyság, a csökkent periprocedurális szövődésmérséklés, a növekvő amputációmentes túlélés miatt az endovascularis technikák egyre inkább előnyben részesülnek

(„endovascular first” stratégia) [8]. Míg ez a folyamat a fejlett országokban a 2000-es évek elején végbement [9], addig Magyarországon az endovascularis beavatkozások 10 évvel később (2015 után) haladták meg a nyitott érsebészeti beavatkozások számát [10].

Az endovascularis beavatkozások rövid és hosszú távú sikeressége számos tényező (a betegek életkora, társbetegségeinek mintázata, a keringészavar anatómiai megjelenése, a beavatkozás technikai feltételei, valamint az egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelés) együttesének függvénye [11, 12]. A beavatkozás kimenetele szempontjából a beavatkozást megelőző, a periprocedurális, valamint az alsó végtagi intervenciót követő gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban kevés magas szintű evidencia áll rendelkezésre.

A jelen összefoglaló tanulmány célja az alsó végtagi endovascularis beavatkozások során alkalmazott gyógyszeres terápiával, különös tekintettel az antithromboticus, antikoaguláns kezeléssel kapcsolatos ismeretek összefoglalása.

Az alsó végtagi endovascularis beavatkozásokat követő érelzáródások mechanizmusai

A sikeres endovascularis beavatkozásokat követő restenosis, illetve reocclusio továbbra is jelentős, megoldatlan klinikai problémát jelent. A primer nyitva maradás a beavatkozás és a restenosis között eltelt idő. A restenosis háttérben az érkárosodást kiváltó szisztémás betegség (hyperlipidaemia, cukorbetegség okozta atherosclerosis) progressziója mellett az endovascularis technikák okozta, bár kontrollált, de nem következmény nélküli érkárosodás áll.

A komplex biológiai folyamatok összességét, amely az érfal sérülésre adott univerzális válaszreakciónak tekinthető, neointima-hyperplasiának hívják [13]. A folyamat a beavatkozástól számított időtartam szerint felosztható hiperakut (percek, órák), akut (órák, hetek), valamint krónikus (hetek, hónapok) fázisra. A hiperakut periódusban az endothelréteg károsodása miatt fokozódó thrombocytAADhézió, -aggregáció, valamint a véralvadás aktiválódása figyelhető meg. Emellett látható az érfalat alkotó sejteknek a sérülés után 1–2 órával kezdődő apoptózisa, proliferációja, valamint migrációja. Az utóbbi során, az érbeavatkozást követő hetekben a me-

diaréteg proliferációt mutató simaizomsejtjei a membrana elastica interna fenesztrációin keresztül az intimába vándorolnak. Ezekhez a sejtekhez csatlakoznak a kerin-gő mesenchymalis sejtek, melyek az érfalba belépve simaizomsejteké differenciálódnak. A sejt-vándorláshoz a környező extracelluláris mátrix lebomlására, illetve újra-épülésére van szükség. A krónikus fázisban éri el a neointima-réteg a teljes vastagságát, aminek hátterében az extracelluláris mátrix átépülése, felszaporodása áll. Ezzel párhuzamosan az extracelluláris mátrix sejtjei aránya csökken. A folyamat lezárása az endothelréteg újonnan való kialakulása, a reendothelialisatio [14]. Ez a széli részek felől, vélhetően a vasa vasorum endothelsejtjeiből indul. Minél tovább tart az új endothel kialakulása, annál tovább hiányzik annak szabályozó szerepe, és annál tovább tart a simaizomsejtek osztódó fázisa. A fenti folyamatok összességét a korábban szabaddá vált érfalban zajló robusztus immunválasz (citokinek, kemokinek felszabadulása), valamint hemodinamikai viszonyok (áramlás-gyorsulás, lokális 'shear stress' [nyíróerő]) modulálják. A ballonos tágítás okozta érsérülés mechanizmusai sztent behelyezése esetén további tényezőkkel egészülnek ki. Míg a sztentek alkalmazása az ér-nyitva-maradás esélyét javítja (elasztikus 'recoil', negatív remodelling kompenzációja), addig egyidejűleg azonban a reendothelialisatio gátódik. Ez a fenti folyamatok összességének fenntartását idézheti elő, ami intima-hyperplasiához, illetve sztentthrombosishoz vezethet.

Összefoglalva, az endovascularis beavatkozásokat követően a későbbi restenosis hátterében a fokozott thromboticus aktivitás mellett kialakuló vascularis remodeling áll [14].

Az alsó végtagi endovascularis beavatkozásra kerülő betegek gyógyszeres kezelésének szempontjai

A beavatkozásra kerülő betegek előzetes gyógyszeres terápiája

Az endovascularis kezelésre kerülő betegek csoportosíthatók aszerint, hogy perifériás érbetegségük ismert volt-e, illetve hogy az atherosclerosis más manifesztációi mennyiben befolyásolják ellátásukat. Ilyen értelemben megkülönböztethetünk (i) olyan betegeket, akik ismeretlen LEAD-ban szenvednek, és (ii) olyanokat, akiknek emellett az ellátásukat befolyásoló más cardiovascularis megbetegedésük (stroke, pitvarfibrilláció, koszorúér-betegség) is van. Végül ellátásra kerülhetnek olyan betegek is, akiknek az érbetegsége nem volt ismeretes, így ennek megfelelő konzervatív terápiában sem részesülnek.

Azok a LEAD-ban szenvedő betegek, akik a panaszai alapján érbeavatkozásra szorulnak, az igen nagy cardiovascularis kockázati csoportba tartoznak [15, 16]. Az irányelvek az ő esetükben alkalmazandó optimális gyógyszeres kezelés céljaként a fokozott cardiovascularis meg-

betegedés és halálozás mérséklését jelölik meg. Mindez komplex gyógyszeres kezelési stratégiát igényel a célértékek figyelembevételével. Ennek elemei: intenzív sztatinterápia, amelynek elégtelensége esetén kombinált kezelés (ezetimib) szükséges, thrombocytáaggregáció-gátló (TAG-) monoterápia (ASA, klopido-grél, tikagrelor), cukorbetegség esetén szénhidrát-egyensúlyra való törekvés, amely során azon antidiabetikus gyógyszerek preferálandók, amelyekről járulékos jótékony cardiovascularis hatás várható (SGLTP2-gátlók, GLP1-receptor-agonisták); magas vérnyomás esetén elsősorban ACE-gátlók vagy angiotenzinreceptor-blokkolók, illetve kalciumantagonisták kombinált alkalmazása [5]. Több megfigyelés utal arra, hogy az alsó végtagi endovascularis beavatkozásra kerülő, illetve a beavatkozáson átesett betegek a fenti vonatkozásban „alulkezeltek”, azaz számottevő arányban nem részesülnek az optimálisnak tekinthető preventív gyógyszeres kezelésben [17]. Ez azért is fontos megállapítás, mert a preventív gyógyszeres kezeléstől az alsó végtagi amputációs kockázat, illetve az ismételt érbeavatkozás szükségének mérséklődése is várható. Ezt igazolták sztatinterápia [18], hatékony vércukorcsökkentő terápia [19], valamint TAG-monoterápia esetében is [20].

A perifériás érbetegek ellátásának alapját képező, fent részletezett gyógyszeres terápia más atheroscleroticus megbetegedés együttállása esetén módosulhat. Ilyen értelemben a myocardialis infarktuson átesett betegek esetén kettős thrombocytáaggregáció-gátlás [21], a pitvarfibrillációt mutató betegek esetén pedig obligát anti-coaguláns terápia szükséges [22].

Azzal is számolni kell, hogy az endovascularis beavatkozás olyan betegek körében is történik, akiknek az optimális preventív gyógyszeres kezelése nem lett felépítve. Ennek oka lehet a későn felismert és a végtagvesztés magas kockázatát hordozó krónikus kritikus végtagi ischaemia, illetve az akut végtagi ischaemia [23]. Emellett sajnos arra nézve is van amerikai adat, hogy claudicatióban szenvedő betegekben a beavatkozás túl korán is történik egyes esetekben, még azelőtt, hogy a megfelelő gyógyszeres terápia hatása kialakulhatott volna. Ez az orvosi attitűd jellemzően a kisebb tapasztalattal bíró, döntően a nagyobb vascularis központoktól távol tevékenykedő orvosok esetén volt megfigyelhető [24]. Ilyen jellegű magyar adat nem ismeretes.

Periprocedurális és a beavatkozást követő gyógyszeres kezelés

A beavatkozást közvetlenül megelőző, illetve a beavatkozás során (összefoglalóan: periprocedurális), majd ezt követően alkalmazott antithromboticus, antikoaguláns gyógyszeres terápia vonatkozásában, ami az eljárást megalapozó tudományos bizonyítékokat érinti, sajnos meglehetősen bizonytalansággal kell szembesülnünk. Egy 2020-ban közölt, szisztémás áttekintő tanulmány 2019-ig gyűjtötte össze azokat a randomizált tanulmányokat, amelyek az alsó végtagi endovascularis beavatkozásokkal

összefüggő antithromboticus, antikoaguláns terápiával kapcsolatosan közöltek tudományos adatot. A kiválasztás feltételeinek 94 közlemény felelt meg. Általánosságban elmondható volt, hogy a publikációk alacsony tudományos értéket képviseltek. Ez döntően a vakkezelés hiányával, a gyógyszeres kezelés dózisének, allokációjának elégtelen közlésével (70%), valamint az eredmények közlésének szelektív és/vagy elégtelen módjával függött össze [25]. A bizonytalanság másik forrása az a heterogén klinikai szituáció, amelyben a beavatkozás történik. Meghatározó annak mérlegelése, hogy aktuálisan hogyan viszonyul egymáshoz a thromboticus elzáródás és a potenciális vérzéses szövődmény kockázata. Az utóbbit számos tényező határozza meg (a beavatkozás technikai kivitelezése, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelés, társbetegségek, mint például a veseelégtelenség), amelyek időben is változékonyságot mutatnak [26–28].

A periprocedurális gyógyszeres kezelés szempontjai

A periprocedurális antithromboticus, illetve antikoaguláns terápiát két szempont vezérli. A korábban valamilyen indikációval alkalmazott, potenciálisan vérzéshez vezető gyógyszeres terápia felfüggesztésének kérdése, valamint a beavatkozás során esetlegesen kialakuló thromboticus szövődmény megelőzését célzó terápia mérlegelése.

Ami a perifériás endovascularis beavatkozások vérzés-kockázatát illeti, elmondható, hogy kevés adat áll rendelkezésre. A legnagyobb, multicentrikus regiszter adatsora (18 286 beavatkozás) alapján az intervenciót követő 72 órán belül 4,1%-ban figyelhető meg major vérzés. Ez nagyságrendjét tekintve megfelel annak – vagy annál némileg magasabb –, amit a coronariaintervenciók esetén figyeltek meg [29]. A perifériás intervenció átesett betegcsoportban a lokalizációt tekintve a leggyakoribb vérzésforrásnak a punctio helyén jelentkező (40,4%), a retroperitonealis (22,6%), a gastrointestinalis (3,1%), valamint a húgyúti (1,7%) vérzés bizonyult. A vérzéses szövődmény kockázatát meghatározó tényezők (többváltozós modell) a beteggel összefüggő faktorok (életkor, női nem, korábbi szívégtelenség, aortoiliacalis lokalizáció, többszörös laesiók) és a beavatkozás jellemzői (nem elektív beavatkozás, nem femoralis behatolás, záróeszköz hiánya, trombolitikum alkalmazása) voltak. A vérzéses szövődmény a kórházi halálozás egyik meghatározójának bizonyult [30]. Az EUCLID randomizált klinikai vizsgálat alcsoportelemzése ezzel egybecsengően a perifériás revascularisatio során megfigyelt major vérzéses kockázatot a coronariaintervenciók, valamint az alsó végtagi amputációk során megfigyelt értékekkel hasonló nagyságrendűnek találta [31]. Nem egységes az álláspont azzal kapcsolatban, hogy mely beavatkozások tekinthetők kis és melyek nagy vérzéses kockázatúnak, hiszen ez függ a beavatkozás helyétől, a beavatkozás kivitelezésétől, valamint a vérzés lokalizációjától. Elfogad-

ható az az álláspont, amely a határvonalat a beavatkozáshoz köthető major vérzés 1,5% feletti gyakoriságánál húzza meg [32]. Így értelmezve, a diagnosztikus angiográfiák a kis, míg a terápiás endovascularis beavatkozások a nagy vérzéses kockázatú csoportba sorolhatók. A kérdésben való bizonytalanságot jelzi, hogy míg az új típusú antikoagulánsok (NOAC-ok) használatát összefoglaló EHRA-ajánlásban a diagnosztikus beavatkozások mellett a rutinintervenciók a minor vérzések kockázati csoportjában szerepelnek, addig a nagy vérzéses kockázatot a komplex beavatkozások sajátjának tekintik [33]. A kockázat pontosabb megítélését teheti lehetővé egy olyan pontrendszer, amely a potenciálisan meghatározó tényezők többváltozós elemzésén nyugszik. Ilyen értelemben, a perifériás vascularis intervenciók esetére dolgozták ki a 'peripheral bleeding score'-t (PBS), amely összesen 6 tényező azonosításán alapszik (életkor ≥ 75 év; 65 év \leq életkor < 75 év; női nem; BMI ≥ 30 kg/m²; kettős TAG; magas vérnyomás; antegrád behatolás). A rendszerben elérhető maximális pontszám 8. A fokozott vérzéses kockázat ≥ 5 érték esetén volt számottevő (szenzitivitás 75%, specificitás 78,4%). A PBS más populációban történő validálása még várat magára [34]. A vérzéses rizikó értékelése jelenleg elsősorban gondos klinikai észlelést (anamnézis, társbetegségek, gyógyszerelés tisztázása), valamint laboratóriumi ellenőrzést igényel a beavatkozás kivitelezésével összefüggő vérzéses kockázat megítélése mellett [26].

A következő szempont, amely a korábbi antithromboticus, antikoaguláns terápia felfüggesztését vezetheti, az a thromboticus kockázat, amellyel az érintett betegnek szembesülnie kell. Ennek megítélése döntően obszervációs vizsgálatok értékelésén alapszik [35]. Az antikoaguláns terápia indikációját képző állapotoknak (mechanikus szívbílyentyű, pitvarfibrilláció, vénás thromboembolia) és az antithromboticus kezelést indokló állapotoknak (korábbi akut coronaria szindróma, krónikus stabil coronariabetegség, cerebrovascularis megbetegedés, LEAD) a további szempontok szerinti csoportjai nagy thromboticus kockázattal járó állapotokat az *I. táblázatban* tüntettük fel [35]. A perifériás endovascularis beavatkozás tervezésekor a vérzés és a thromboticus esemény kockázatának mérlegelése meghatározó. Míg a lehetséges együttállások szélsőértékei (kis vérzéses és kis thromboticus rizikó, illetve nagy vérzéses és nagy thromboticus kockázat) esetén a teendő körülírt (az eddigiekben alkalmazott antithromboticus/antikoaguláns terápia folytatása vagy felfüggesztése), addig a köztes helyzetek gondos mérlegelést igényelnek. A klinikai gyakorlat számára kiemelendő, hogy kis vérzésveszély esetén a beállított TAG-monoterápia alsó végtagi intervenciót megelőzően jellemzően nem elhagyandó, sőt hiánya esetén előzetes bevezetése indokolt [26, 28, 36, 37]. Amennyiben nagy vérzésveszély miatt a gyógyszer felfüggesztése szükséges, úgy ezt ASA esetén 3–5 nappal, klopidogréll, tikagrelor esetén 5 nappal, prasugréll esetén pedig 7 nappal a beavatkozás

1. táblázat | Magas thromboticus kockázati csoportok megelőző antikoaguláns vagy antithromboticus terápia mellett (a [35] irodalom felhasználásával)

A beteg antikoaguláns terápiaát kap	Magas thromboticus kockázati állapotok
i) Mechanikus műbillentyű esetén	<ul style="list-style-type: none"> • Bármely mitralis pozíciójú billentyű • Aortapozíciójú műbillentyű, amelyhez más stroke-kockázati tényező járul (EF<40%, megnagyobbodott bal pitvar, mitralisbillentyű-élgételesség) • Stroke vagy TIA az elmúlt 6 hónapban
ii) Pitvarfibrilláció esetén	<ul style="list-style-type: none"> • CHA2DS2-VASc score ≥ 5 • Stroke vagy TIA 3 hónapon belül • Reumás eredetű mitralisbillentyű-betegség
iii) Vénás thromboembolia esetén	<ul style="list-style-type: none"> • 3 hónapon belül elszenvedett vénás thromboemboliás esemény • Súlyos thrombophilia
A beteg antithromboticus terápiaát kap	
i) A betegnek akut coronaria szindrómája volt	<ul style="list-style-type: none"> • 3 hónapon belül csak gyógyszeres kezelést kapott • 6 hónapon belül PCI + BMS/DES/DEB vagy CABG történt • 12 hónapon belül PCI + BMS/DES/DEB vagy CABG történt, és további kockázati tényezők azonosíthatók^a • 12 hónapon belül PCI + első generációs DES alkalmazása
ii) A beteg krónikus stabil coronariabetegségben szenved	<ul style="list-style-type: none"> • 3 hónapon belül PCI + BMS/DES/DEB vagy CABG történt • 6 hónapon belül PCI + BMS/DES/DEB vagy CABG történt, és további kockázati tényezők azonosíthatók^a • 12 hónapon belül PCI + első generációs DES alkalmazása
iii) A betegnek cerebrovascularis megbetegedése volt	<ul style="list-style-type: none"> • 3 hónapon belüli ischaemiás stroke • 3 hónapon belüli carotissztentelés
iv) A betegnek alsó végtagi verőérbetegsége igazolható	<ul style="list-style-type: none"> • 3 hónapon belül akut alsó végtagi ischaemia + DES alkalmazása intervenció során • 3 hónapon belül akut alsó végtagi ischaemia krónikus obliteratív érbetegség talaján

^aStroke/TIA, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség az anamnézisben, komplex beavatkozás (hosszú, többszörös, átfedő sztentek, bifurcatiót, illetve LAD-ot érintő sztent, <2,5 mm érátmérő vagy vena saphena graft esetén alkalmazott sztent)

BMS = fémhálós sztent; CABG = coronaria-bypassgraft; DEB = gyógyszerkibocsátó ballon; DES = gyógyszerkibocsátó sztent; EF = ejekciós frakció; LAD = a bal coronaria elülső leszálló ága; PCI = percutan coronariaintervenció (katéteres értágítás); TIA = átmeneti agyi keringészavar

előtt javasolt megtenni. A gyógyszer ismételt indítása a beavatkozást követő napon lehetséges [26, 33]. A cilosztazolkezelés felfüggesztése még nagy vérzésveszély esetén sem szükséges [26]. A kardiológiai indikációval (myocardialis infarktus) megkezdett kettős TAG-kezelés elhagyása nagy mortalitású szövődményhez (coronaria-sztentthrombosis) vezethet, ezért különös odafigyelést igényel. Kis vérzés-kockázat esetén a kettős TAG-kezelés felfüggesztése nem szükséges. Magas vérzéses rizikó esetén célszerű, hogy az akut myocardialis infarktus időpontjától minél távolabb kerüljön sor a beavatkozásra. A kettős TAG-kezelés esetleges átmeneti szüneteltetéséről kardiológiai konzultáció keretében javasolt dönteni [26].

Amennyiben a beteget antikoaguláns terápiaaként K-vitamin-antagonistával kezelik (pitvarfibrilláció, vénás thromboembolia, mechanikus műbillentyű), a terápia alacsony vérzésveszély, különösen magas thromboticus kockázat esetén fenntartható azzal, hogy a cél-INR femoralis behatolás esetén <1,8, radialis 'access' esetén pedig <2,2 legyen [33]. Magas vérzésveszély esetén célszerű a beavatkozás előtt 5 nappal a gyógyszert elhagyni és LMWH-t bevezetni (bridging). A beavatkozás reggelén az aladási paraméterek vizsgálata javasolt (cél-INR<1,8). Amennyiben akut beavatkozás történik, úgy a K-vitamin-antagonista hatás gyógyszeres felfüggesztése aján-

lott. A terápia a beavatkozás után 24 órával folytatható LMWH-védelemben. Az utóbbi 1,8 INR-érték felett elhagyható [26, 28, 33].

Megelőző NOAC-terápia esetén a gyógyszer felfüggesztésének időtartamát a beavatkozás természete, az adott gyógyszer farmakokinetikai tulajdonsága, a vese-funkció és a vérzésveszély határozza meg (2. táblázat) [33].

Közvetlenül a vascularis intervenciók során (intraprocedurálisan) az antithromboticus hatás elérése a cél, amely magában foglalja a thromboemboliás szövődmények kockázatának csökkentését, valamint az endovascularis eszközök (például katéterek) betrombotizálásának megelőzését. Ennek eszköze a jellemzően bolus formájában adott heparin. A katéterek átöblítésére, a vezetődrótok előkészítésére heparinizált sóoldatot alkalmaznak [38].

Az intraprocedurális heparinizálás bolusban alkalmazott formája általánosan elfogadott, azonban ennek dózisa, laborkontrollja vonatkozásában nem egységes a szakirodalom [39]. A heparinbolus mennyisége jellemzően 5000 NE, ez azonban centrumonként, beavatkozástípusonként és egyes specialisták között is mutatható eltéréseket [40]. Az újabb ajánlások 60 NE/tskg-ban maximalizálják a beavatkozásonként adható heparinmennyiséget [38]. A heparinizált sóoldatot tartalmazó

2. táblázat | Az elektív alsó végtagi endovasculáris beavatkozás előtti NOAC-kezelés leállításának szempontjai (EHRA-ajánlás alapján [33])

	Dabigatrán		Apixaban, edoxaban, rivaroxaban	
LMWH/UFH bridging nem szükséges a beavatkozás előtt				
Nincs jelentős vérzéses rizikó és/vagy lokálisan kontrollálható: a beavatkozást a NOAC mélyponti plazmakoncentrációjánál javasolt elvégezni (≥12 óra vagy 24 órával az utolsó bevétel után), a NOAC a beavatkozás napján vagy másnapján visszaadható				
	Kis vérzéses rizikó	Nagy vérzéses rizikó	Kis vérzéses rizikó	Nagy vérzéses rizikó
GFR ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
GFR 50–80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
GFR 30–50 ml/min*	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
GFR 15–30 ml/min*	Nem javasolt	Nem javasolt	≥36 h	≥48 h
GFR <15 ml/min	A NOAC-alkalmazásnak nincs hivatalos indikációja			

*Ezen betegek közül sokan szedhetik a dabigatrán (2 × 110 mg/d), az apixaban (2 × 2,5 mg/d) vagy a rivaroxaban (15 mg/d) alacsonyabb dózísát

EHRA = Európai Szívritmus Egyesület; GFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; LMWH/UFH = kis molekulatömegű heparin/nem frakcionált heparin; NOAC = új típusú antikoaguláns

öblítőfolyadék töménységében is jelentős különbségek figyelhetők meg, 1000–5000 NE/500 ml közötti értékekkel. A heparinhatás monitorizálása az aktivált alvadási idővel (activated clotting time – ACT) lehetséges. Az ACT célértéke: 200–250 s [38]. Az ajánlásokat megfogalmazó tanulmányok azonban hangsúlyozzák, hogy ezen javaslatok inkább alapulnak a coronariaintervenciók kapcsolatban végzett randomizált vizsgálatok extrapolációin, mintsem perifériás artériás intervenciók evidenciáin [38, 39].

A heparinhatás felfüggesztésére protamin-szulfát használható, melynek alkalmazásakor súlyos reakciókat – úgymint hypotensio, bradycardia vagy anafilaxia – is leírtak, és melynek adásával kapcsolatban még kevesebb a konszenzus, mint a heparin használatával [27]. A heparinalkalmazás lehetséges alternatívája lehet a bivalirudinkezelés, amely a kimeneteli tényezők némelyikében előnyösebbnek bizonyult [41]. A gyógyszeres kezelés óvatos mérlegelése mellett a vérzést megelőző stratégiák további tényezői (behatolási hely választása, kompresszió, érzáró eszközök) szintén fontosak [42], a perifériás intervenciók esetén is odafigyelést igényelnek.

A kontrasztanyagok thrombogen hatása főként a régi típusú, ionos kontrasztanyagok alkalmazása során jelentett problémát. Napjaink modern, nem ionos kontrasztanyagainak thrombogen hatása elhanyagolható [43].

A beavatkozást követő gyógyszeres terápia

A korábbiak szerint az érbeavatkozásra kerülő betegek az igen nagy cardiovascularis kockázati csoportba tartoznak, így kontraindikáció hiányában kötelezően kell, hogy részesüljenek a komplex megelőző gyógyszeres terápia minden elemének adásában.

Ehhez a stratégiához képest a klinikai tanulmányok alapján a következő további lehetőségek mutatkoznak az értájrthatóság megőrzésének további biztosítására: (1)

kettős TAG, (2) TAG-monoterápia és cilosztazol együttes adása, (3) TAG és csökkentett dózisu antikoguláns terápia kombinálása.

A kettős thrombocytáaggregáció-gátlás lehetősége

Míg az érvényes kardiológiai irányelvek akut coronaria-szindróma esetén I. osztályú ajánlasként (A evidenciaszinttel) fogalmazzák meg az intervenció reperfüziót követő 12 hónapban a kettős TAG szükségességét [44], addig az alsó végtagi endovasculáris beavatkozások esetén az ilyen természetű ajánlások sokkal kevésbé nyugszanak erős bizonyítékokon, mintsem a kardiológiai tapasztalat kiterjesztésén [5–7].

A kettős TAG jótékony hatását elemző randomizált vizsgálatok első képviselője a CAMPER-vizsgálat volt, amelyet azonban a betegbeválasztás nehézsége miatt le kellett állítani [45]. A későbbiekben a MIRROR-vizsgálatba 80 beteget vontak be, akik esetén alsó végtagi endovasculáris beavatkozásra (ballonos tágítás sztent alkalmazásával vagy a nélkül) került sor kellő klinikai indikáció esetén. A betegek a beavatkozás előtt 500 mg ASA és 300 mg klopidozgrél/placebo előkezelést kaptak, majd a beavatkozást követően ASA 100 mg + klopidozgrél 75 mg kombináció hatását vizsgálták ASA 100 mg monoterápiával való összevetésben. Hat hónappal később kombinációs kezelés esetén szignifikánsan kevesebb alkalommal vált szükségessé ismételt revascularisatio. A kettős TAG-ot nem kísérte több vérzéses szövödmény [46]. Egy hasonló esetszámú és felépítésű (randomizált) vizsgálatban a beavatkozást követő hat hónap elteltével az ASA + klopidozgrél terápia hatékonyabbnak mutatkozott az ismételt revascularisatio szükségességét tekintve, mint az ASA-monoterápia. Ezt követően minden betegnél ASA-monoterápiát állítottak be. Tizenkét hónap elteltével a betegek között nem volt különbség az érelzáródás

gyakoriságában [47]. Azzal kapcsolatban, hogy az endovascularis beavatkozást követő hat hónapon túl a kettős TAG jótékony hatása meddig érvényesül, csak regiszteradatokra alapozott retrospektív vizsgálat ismeretes. Ez alapján a hat hónapon túli kettős gátlás (*vs.* hat hónapnál rövidebb kombinált terápia vagy monoterápia) szignifikánsan csökkentette a major cardiovascularis és az alsó végtagi események kockázatát (5 éves utánkövetés) [48]. Szintén regiszteradatok igazolták, hogy cukorbetegség esetén a kettős TAG-kezelés csökkenti az amputációs kockázatot azoknál, akiknél az endovascularis beavatkozás során sztentimplantáció is történik [49]. A retrospektív vizsgálatok eredményei azonban nem egységesek. Egy további vizsgálatban az endovascularis beavatkozást követő három hónapos kettős gátlás nem bizonyult hatásosabbnak az amputációmentes túlélés vonatkozásában [50]. Mindazonáltal a perifériás intervenciókat követő időszakban kimutatták azt is, hogy ez a stratégia valamelyest jótékonyabb volt a túlélés vonatkozásában [51].

A rendelkezésre álló tanulmányok eredményei alapján, a kardiológiai tanulmányok eredményeinek figyelembevételével, az irányelvek az alsó végtagi endovascularis beavatkozásokat követően legalább egy hónapig (1–6 hónap) kettős TAG-kezelést javasolnak [5–7]. A megfontolás arról, hogy mely betegek kapjanak egy hónapnál hosszabb ideig kettős gátlóterápiát, több tényező figyelembevételét igényli. A hosszabb kezelési időt támogathatja az érelzáródások összetettebb anatómiai mintázata, az infrapoplitealis lokalizáció, az alacsonyabb vérzéses kockázat, a korábbi érbeavatkozások sikertelensége, valamint a sztentek alkalmazása [6]. Mindazonáltal ezen szempontok érvényesítése sokkal inkább nyugszik szakértői véleményeken. Ez irányú, magas evidenciát képviselő tanulmányok nem ismertek. Az egyértelmű bizonyítékok hiányában az alsó végtagi perifériás intervenciókat követő kettős TAG aránya, illetve annak időtartama a klinikai gyakorlatban igen változó [52]. Ha a különböző endovascularis technológiák összehasonlító klinikai vizsgálatait tekintjük, akkor egy 2020-ban megjelent szisztémás áttekintő tanulmány összesen 12 tanulmányt azonosított, amelyekben a kettős TAG-terápia került alkalmazásra [25]. Ez az összes tanulmány 14%-a volt. A kombinált gyógyszeres terápiás megközelítés (döntően az ASA és a klopidoegrél kombinációja), az 1990-es évektől egészen 2019-ig tekintve, mind növekvő gyakoriságot mutatott. Ezzel párhuzamosan nőtt a ballonos tágításokhoz képest technikai fejlesztésként bevezetett módszerek ('cutting' ballonok, gyógyszerrel bevont ballonok, gyógyszerkibocsátó sztentek) alkalmazása, valamint egyre gyakoribbá vált az infrapoplitealis régió kezelése. Ilyen értelemben a kettős TAG elterjedését az is növeli, hogy az új endovascularis fejlesztések összehasonlítását célzó, döntően a katéteres ipar által kezdeményezett vizsgálatokban egyre gyakoribb a kombinált terápia alkalmazása. A vizsgálatok ilyen értelmű tervezése azonban nem konkrét bizonyítékokon alapul.

Összefoglalva, az endovascularis beavatkozásokat követő időszakban alkalmazott kettős TAG hatékonyságát kisebb részben alacsony esetszámú randomizált tanulmányok, valamint retrospektív elemzések támogatják, a klinikai gyakorlatot azonban a kardiológiai evidenciák átvétele, valamint az új endovascularis technológiák klinikai vizsgálatainak tervezése is meghatározza. Jól tervezett, nagy esetszámú randomizált tanulmányok sokat segíthetnének ennek a terápiás opciónak a megítélésében.

A thrombocytáaggregáció-gátló monoterápia és a cilosztazolkezelés kombinációja

A cilosztazol fő hatása a foszfodiészteráz-3 enzim gátlása, ezen keresztül fejt ki thrombocytáaggregáció-gátló és vasodilatator hatását. Antiproliferatív hatásának köszönhetően a neointimalis hyperplasiát is csökkenteni képes [53]. Ezen hatások összessége alapján felmerül hatékonysága a perifériás endovascularis beavatkozások során.

A készítmény TAG-monoterápia kíséretében való alkalmazásakor, az endovascularis intervenciók utáni hatékonyság bizonyítására több randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek, többségüket Japánban. A STOP-IC-tanulmányban 200, alacsony rizikójú, jó kiáramlási pályával rendelkező, femoropoplitealis endovascularis intervención átesett beteg hároméves utánkövetése során a primer nyitvamaradási ráta szignifikánsan jobb volt, és a klinikai tünetek alapján végzett reintervenciók száma is szignifikánsan csökkent az aszpirin mellett cilosztazol is szedő betegek között. Ugyanakkor a cilosztazolkezelés a túlélést nem befolyásolta, illetve a vérzéses eseményekről nincs információ [54]. A szintén Japánban végzett CABBAGE-vizsgálatba 53, kritikus végtagi ischaemiás, térd alatti intervención átesett beteget vontak be és soroltak ASA-, illetve ASA + cilosztazol csoportba. A vizsgálat eredményei korlátozottan értékelhetők, mert jelentős különbség volt a két csoport között a dohányosok tekintetében, illetve az egyéb gyógyszeres kezelés (klopidoegrél-, illetve antikoaguláns kezelés) vonatkozásában. Három hónapos utánkövetés során nem volt különbség a primer végpont, vagyis az angiográfiával igazolt restenosis előfordulásában. Fontos azonban kiemelni, hogy a vérzéses események tekintetében a cilosztazolkezelés biztonságos volt [55].

A cilosztazol hatékonyságát és biztonságosságát egy metaanalízis is megerősítette. Ebben 2000 és 2018 között végzett 8 endovascularis intervenció vizsgálat (3 randomizált, kontrollált vizsgálat, 5 megfigyeléses vizsgálat) eredményeit áttekintve azt találták, hogy cilosztazolkezelés mellett magasabb volt a nyitvamaradási ráta, csökkent mind a reintervenciók, mind a major amputációk aránya [56]. 2013 és 2017 között Tajvanon kritikus végtagi ischaemia miatt sikeres endovascularis intervención átesett, 172 diabeteses beteg a beavatkozás

után sztentbeültetés esetén kettős, ballonangioplastica után egyes TAG mellé cilosztazolkezelést kapott három hónapig vagy hosszú távon. Az eredmények alapján hosszú távú cilosztazolkezelés mellett szignifikánsan csökkent mind az amputációk száma, mind a mortalitás [57]. Egy 10 vizsgálat eredményét (3136 beteg, 1999 és 2020 közötti időszak) összegző metaanalízis szerint alsó végtagi endovascularis vagy nyílt érsebészeti beavatkozást követően az amputációmentes túlélés, az amputációk, az ismételt revascularisatio szükségessége, valamint a restenosis vonatkozásában a cilosztazolkezelés jótékonyan mutatkozott [58].

A cilosztazol alkalmazhatóságát az alsó végtagi endovascularis beavatkozásokat követő időszakban további randomizált tanulmányok támasztják alá. Meg kell jegyezni azonban, hogy a jelenleg leggyakoribb kettős TAG mellé harmadik gyógyszerként az esetlegesen fokozott vérzésveszély miatt nem alkalmazható. Az irányelvekben e terápiás opció nem jelenik meg mint a kettős TAG alternatívája.

A thrombocytaaggregáció-gátlás és az antikoaguláns terápia kombinációja

Az alsó végtagi endovascularis beavatkozásokat követő időszakban alkalmazható véralvadásgátlás mint lehetséges opció volt a tárgya az ePAD- (Edoxaban in Peripheral Arterial Disease) vizsgálatnak. A 2018-ban közzétett tanulmány nyílt, randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 203 beteget választottak be sikeres arteria femoralis superficialis, illetve arteria poplitea szintű endovascularis beavatkozást követően. A betegek mind egyike 100 mg ASA-kezelésben részesült, amely mellett – a randomizációnak megfelelően – vagy 60 mg edoxaban-, vagy 75 mg klopidozgrélkezelés lett beállítva három hónapos időszakra. A két kezelési ágon a hatékonyság vonatkozásában (restenosis, ismételt elzáródás) szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A biztonságosság tekintetében (major, illetve életveszélyes vérzés) a két terápiás eljárás nem különbözött. A vizsgálat kritikájaként említhető a nem kellő statisztikai erővel biztosított alacsonyabb betegszám [59].

Az antikoaguláns és a vérlemezkegátló terápia kombinációjának hatásával kapcsolatban a legújabb közlés a 2020-ban megjelent VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Arterial Disease) vizsgálat eredményeit tartalmazta [60]. A multicentrikus, randomizált, kettős vakvizsgálat lényegében a korábbi, stabil atheroscleroticus betegek körében végzett COMPASS-vizsgálat terápiás megközelítésének elemzését tűzte ki célul olyan betegek körében, akik alsó végtagi revascularisatió estek át. Ennek lényege a thrombocytaaggregáció-gátlás mellett megvalósított, csökkentett dóziszú antikoaguláns terápia kombinációjának vizsgálata volt [61].

A vizsgálatba 6564 olyan beteget választottak be, akik LEAD okozta claudicatiós panaszok vagy kritikus végtagi ischaemia miatt revascularisatió estek át. A beavatkozások 65%-a endovascularis, 35%-a nyílt érsebészeti műtét volt. A beavatkozást követően két kezelési megközelítés ($2 \times 2,5$ mg rivaroxaban és 100 mg ASA kombináció *vs.* 100 mg ASA) hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze hároméves utánkövetés után. Az elemzés a primer végpont (akut végtagi ischaemia, major amputáció, major cardiovascularis események) tekintetében a rivaroxabankezelés esetén a relatív kockázat szignifikáns, 15%-os csökkenését jelezte. A jótékony hatás már a 3. hónapban jelentkezett, és a vizsgálat során végig konzisztensnek mutatkozott. Ha az összes ischaemiás epizódot vizsgálták (első esemény és ismétlődő események), a jótékony hatás még inkább érvényesült [62]. A biztonságosság vonatkozásában a major vérzések (TIMI-meghatározás mint elsődleges végpont) aránya nem különbözött, azonban a major vérzés (másodlagos végpont) ISTH-meghatározását alapul véve a rivaroxabankezelés esetén a vérzéses kockázat nagyobbak mutatkozott. A vizsgálat kritikájaként fogalmazták meg, hogy viszonylag magas volt azok aránya, akik idő előtt abbahagyták az előírt terápiát (a rivaroxabanra az éves terápia 14%-os felfüggesztése) [60]. E terápiás opció esetén az alcsoportelemzésektől további információt remélnék [63].

A VOYAGER PAD vizsgálatához hasonló terápiás megközelítés elemzését tűzte ki célul az AGRIPPA-vizsgálat, amely csökkentett dóziszú apixaban ($2 \times 2,5$ mg) hatását fogja összevetni 75 mg klopidozgrélterápia hatékonyságával 100 mg ASA-háttérkezelés mellett alsó végtagi endovascularis beavatkozást követően [64].

Következtetés

Az alsó végtagi verőérbetegek ellátásának azon stádiumaiban, amikor a keringésszavar már az életminőség jelentős romlásával vagy a végtag elvesztésének fokozott kockázatával jár, a minimálinvazív endovascularis beavatkozások térnyerése várható. A beavatkozások számát tekintve ez a tendencia Magyarországon 2015 után vált nyilvánvalóvá [10]. Miközben az intervenciók száma expanziót mutat, a rövid távú technikai siker mellett hosszabb távon a restenosis veszélyével kell számolni. Ennek okát nem kizárólag az alapbetegség progressziójában (atherosclerosis, cukorbetegség) kell keresni. Az endovascularis beavatkozás okozta kontrollált érsérülés következményeként fokozott thromboticus aktivitással és az érfali struktúra átrendeződésével (neointima-hyperplasia) kell számolni. Ezen folyamatok jótékony befolyásolása optimális gyógyszeres kezelést igényel. A komplex gyógyszeres terápia alkotóelemei közül fontosságuk okán kiemelendők az antithromboticus, antikoaguláns terápia képviselői. A beavatkozást megelőző, periprocedurális, valamint az intervenciót követő optimális antithromboticus, antikoaguláns gyógyszeres terápia

kérdései rendkívül összetettek. Az ajánlásokat meghatározó tudományos bizonyítékok a kardiológiai tevékenységgel összevetve kevésbé érhetőek el. A gyógyszeres terápia alkalmazásának alapja a thromboticus és a vérzéses szövődmények kockázatának mérlegelése, amelyet befolyásol az egyéb atheroscleroticus eredetű megbetegedések indikációival végzett gyógyszeres kezelés is. Ezen túl a terápiás megfontolást meghatározza, hogy a beavatkozásra elektív, sürgető vagy akut ellátás keretében kerül sor. Az ellátást döntően meghatározó irányelvekben az alsó végtagi endovascularis beavatkozások antithromboticus, antikoaguláns terápiáját tárgyaló részekben – éppen a kérdés összetettsége, valamint az erős bizonyítékok hiánya miatt – különös hangsúlyt kap a társszakmák közötti konzultáció fontossága [5–7, 26, 27]. A jelen összefoglaló ennek a párbeszédnek a sikeréhez kívánt hozzájárulni.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírásával kapcsolatban anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: K. E., Sz. I., D. E., Cs.-N. Cs.: Az irodalmi háttér elemzése, a szöveg megfogalmazása. F. K., J. Z.: Az összefoglaló közlemény kritikai olvasata, annak tartalmi és stilisztikai javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

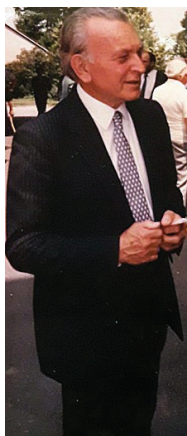
Irodalom

- [1] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387(10027): 1513–1530. Erratum: *Lancet* 2017; 389(10068): e2.
- [3] Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al. Decreasing incidence of pharmacologically treated type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: a nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 155: 107788.
- [4] Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circ Res.* 2017; 120: 366–380.
- [5] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries 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.
- [6] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58: S1–S109.e33. [Erratum: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 59: 492–493. Erratum: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 60: 158–159.]
- [7] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2017; 135: e686–e725. Erratum: *Circulation* 2017; 135: e790.
- [8] Setacci C, Sirignano P, Galzerano G, et al. Endovascular first as „preliminary approach” for critical limb ischemia and diabetic foot. *J Cardiovasc Surg.* 2013; 54: 679–684.
- [9] Wendt K, Kristiansen R, Krohg-Sørensen K, et al. Norwegian trends in numbers of lower extremity revascularisations and amputations including regional trends in endovascular treatments for peripheral arterial disease: a retrospective cross-sectional registry study from 2001 to 2014. *BMJ Open* 2017; 7: e016210.
- [10] Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, et al. Lower limb amputations and revascularisation procedures in the Hungarian population: a 14 year retrospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 59: 447–456.
- [11] Meltzer AJ, Evangelisti G, Graham AR, et al. Determinants of outcome after endovascular therapy for critical limb ischemia with tissue loss. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28: 144–151.
- [12] Schneider PA. Evolution and current use of technology for superficial femoral and popliteal artery interventions for claudication. *J Vasc Surg.* 2017; 66: 916–923.
- [13] Zain MA, Jamil RT, Siddiqui WJ. Neointimal hyperplasia. [Updated 2021 Aug 11.] In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2021 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499893/>.
- [14] O’Brien ER, Ma X, Simard T, et al. Pathogenesis of neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2011; 11: 30–39.
- [15] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315–2381.
- [16] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596–e646. Erratum: *Circulation* 2019; 140: e649–e650. Erratum: *Circulation* 2020; 141: e60. [Erratum: *Circulation* 2020; 141: e774.]
- [17] Meltzer AJ, Sedrakyan A, Connolly PH, et al. Risk factors for suboptimal utilization of statins and antiplatelet therapy in patients undergoing revascularization for asymptomatic peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2018; 46: 234–240.
- [18] Arya S, Khakharia A, Binney ZO, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2018; 137: 1435–1446.
- [19] Cha JJ, Kim H, Ko YG, et al. Influence of preprocedural glycemic control on clinical outcomes of endovascular therapy in diabetic patients with lower extremity artery disease: an analysis from a Korean multicenter retrospective registry cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 97.
- [20] Gupta A, Lee MS, Gupta K, et al. The impact of antithrombotic regimens on clinical outcomes after endovascular intervention and bypass surgery for infrapopliteal artery disease. *Cardiol Res.* 2019; 10: 255–267.
- [21] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42: 1289–1367. [Erratum: *Eur Heart J.* 2021; 42: 1908. Erratum: *Eur Heart J.* 2021; 42: 1925. Erratum: *Eur Heart J.* 2021; 42: 2298.]

- [22] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42: 373–498. [Erratum: *Eur Heart J*. 2021; 42: 507. Erratum: *Eur Heart J*. 2021; 42: 546–547. Erratum: *Eur Heart J*. 2021; 42: 4194.]
- [23] Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116: 1599–613.
- [24] Hicks CW, Holscher CM, Wang P, et al. Overuse of early peripheral vascular interventions for claudication. *J Vasc Surg*. 2020; 71: 121–130.e1.
- [25] Qureshi MI, Li HL, Ambler GK, et al. Antiplatelet and anticoagulant use in randomised trials of patients undergoing endovascular intervention for peripheral arterial disease: systematic review and narrative synthesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020; 60: 77–87.
- [26] Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions – part II: recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol*. 2019; 30: 1168–1184.e1.
- [27] Davidson JC, Rahim S, Hanks SE, et al. Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions – part I: review of anticoagulation agents and clinical considerations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol*. 2019; 30: 1155–1567.
- [28] Jaffe TA, Raiff D, Ho LM, et al. Management of anticoagulant and antiplatelet medications in adults undergoing percutaneous interventions. *Am J Roentgenol*. 2015; 205: 421–428. [Erratum: *Am J Roentgenol*. 2017; 208: 1176.]
- [29] Drachman DE, Hawkins BM. Complications of peripheral vascular intervention: time to stop the bleeding. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 1150–1152.
- [30] Bhardwaj B, Spertus JA, Kennedy KF, et al. Bleeding complications in lower-extremity peripheral vascular interventions: insights from the NCDR PVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 1140–1149.
- [31] Kansal A, Huang Z, Rockhold FW, et al. Impact of procedural bleeding in peripheral artery disease: an analysis from EUCLID trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019; 12: e008069.
- [32] Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2113–2124.
- [33] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–1676.
- [34] Spiliopoulos S, Tsochatzis A, Festas G, et al. A new preprocedural score to predict bleeding complications of endovascular interventions for peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*. 2019; 26: 816–825.
- [35] Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy: Consensus document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol. (Engl ed.)* 2018; 71: 553–564.
- [36] Rossi M, Iezzi R. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe guidelines on endovascular treatment in aortoiliac arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37: 13–25.
- [37] Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23: 727–736.
- [38] Wiersema AM, Watts C, Durran AC, et al. The use of heparin during endovascular peripheral arterial interventions: a synopsis. *Scientifica (Cairo)* 2016; 2016: 1456298.
- [39] Doganer O, Wiersema AM, Scholtes V, et al. No concluding evidence on optimal activated clotting time for non-cardiac arterial procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020; 59: 137–147.
- [40] Wiersema AM, Vos JA, Bruijninx CM, et al. Periprocedural prophylactic antithrombotic strategies in interventional radiology: current practice in the Netherlands and comparison with the United Kingdom. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36: 1477–1492.
- [41] Hu Y, Liu AY, Zhang L, et al. A systematic review and meta-analysis of bivalirudin application in peripheral endovascular procedures. *J Vasc Surg*. 2019; 70: 274–284.e5.
- [42] Singh M. Bleeding avoidance strategies during percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2225–2238.
- [43] Klein LW, Sheldon MW, Brinker J, et al. The use of radiographic contrast media during PCI: a focused review. A position statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 74: 728–746.
- [44] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
- [45] Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012: CD002071.
- [46] Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, 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.
- [47] Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*. 2013; 20: 699–706.
- [48] Cho S, Lee YJ, Ko YG, et al. Optimal strategy for antiplatelet therapy after endovascular revascularization for lower extremity peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12: 2359–2370.
- [49] Thott O, Granath F, Malmstedt J, et al. Editor's choice – Dual antiplatelet therapy improves outcome in diabetic patients undergoing endovascular femoropopliteal stenting for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 53: 403–410.
- [50] Chinai N, Ambler GK, Wardle BG, et al. Single *versus* dual antiplatelet therapy following peripheral arterial endovascular intervention for chronic limb threatening ischaemia: retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2020; 15: e0234271.
- [51] Soden PA, Zettervall SL, Ultee KH, et al. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 2016; 64: 1633–1644.e1.
- [52] Wong KH, Bosanquet DC, Ambler GK, et al. The CLEAR (Considering Leading Experts' Antithrombotic Regimes around peripheral angioplasty) survey: an international perspective on antiplatelet and anticoagulant practice for peripheral arterial

- endovascular intervention. CVIR Endovasc. 2019; 2: 37. [Erratum: CVIR Endovasc. 2020; 3: 87.]
- [53] Biscetti F, Ferraccioli G, Flex A. New therapeutic effects of cilostazol in patients with ischemic disorders. Curr Vasc Pharmacol. 2015; 13: 399–404.
- [54] Soga Y, Hamasaki T, Edahiro R, et al. Sustained effectiveness of cilostazol after endovascular treatment of femoropopliteal lesions: midterm follow-up from the sufficient treatment of peripheral intervention by cilostazol (STOP-IC) study. J Endovasc Ther. 2018; 25: 306–312.
- [55] Soga Y, Takahara M, Iida O, et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-knee artery disease after Balloon Angioplasty in PatiEnts with severe limb ischemia (CABBAGE Trial). Ann Vasc Surg. 2017; 45: 22–28.
- [56] Megaly M, Abraham B, Saad M, et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease. Vasc Med. 2019; 24: 313–323.
- [57] Lee CY, Wu TC, Lin SJ. Long-term cilostazol treatment and predictive factors on outcomes of endovascular intervention in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. Diabetes Ther. 2020; 11: 1757–1773.
- [58] Desai K, Han B, Kuziez L, et al. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. J Vasc Surg. 2021; 73: 711–721.e3.
- [59] Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus aspirin *vs* dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD trial. J Endovasc Ther. 2018; 25: 158–168.
- [60] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med. 2020; 382: 1994–2004.
- [61] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377: 1319–1330.
- [62] Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total ischemic event reduction with rivaroxaban after peripheral arterial revascularization in the VOYAGER PAD trial. J Am Coll Cardiol. 2021; 78: 317–326.
- [63] Weissler EH, Aboyans V, Bauersachs R, et al. The role for combined antithrombotic therapy with platelet and coagulation inhibition after lower extremity revascularization. JACC Cardiovasc Interv. 2021; 14: 796–802.
- [64] Biagioni RB, Lopes RD, Agati LB, et al. Rationale and design for the study Apixaban *versus* clopidogrel on a background of aspirin in patient undergoing InfraPopliteal angioplasty for critical limb ischemia: AGRIPPA trial. Am Heart J. 2020; 227: 100–106.

(Kolossváry Endre dr.,
Budapest, Tétényi u. 12–16., 1115
e-mail: kolossendre@gmail.com)



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

Az István Lajos Alapítvány és a Vas Megyei István Lajos Trombózis Klub Prof. dr. István Lajos születésének 100. évfordulója alkalmából pályázati felhívást tesz közzé.

A „COVID–19 és a thrombosis” témakörben várjuk 35 év alatti kollégák pályamunkáját.

Rendkívül fontos, hogy az egyes kollégák megosszák tapasztalataikat, a COVID–19 mint multiorgan megbetegedés haemostasis zavarokat okozó hatásainak diagnosztikájával, a trombotikus szövődmények megelőzésével, kezelésével, a kis molekulatömegű heparinok használatával, dozírozásával, a D-dimer prediktív szerepének fontosságával, az intenzív osztályon kezelt beteg speciális kezelési igényeivel, az elért eredményekkel kudarcokkal kapcsolatban.

A pályaműveket az istvanlajosalapitvany@gmail.com címre várjuk!

Beküldési határidő: 2022. március 31.

- I. díj 300 000 Ft értékű kongresszusi támogatás
- II. díj 200 000 Ft értékű kongresszusi támogatás
- III. díj 100 000 Ft értékű kongresszusi támogatás

A legjobb pályaműveket a szerzők 2022. áprilisában Szombathelyen,
a 27 éve működő Vas Megyei István Lajos Trombózis Klub ünnepi ülésén mutatják be.

Prof. dr. Horváth Boldizsár
elnök, I. L. Trombózis Klub

Prof. dr. Blaskó György
elnök, szakmai bírálóbizottság

Dr. Farkas György
alapító elnök

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)