

# Klopidogrel po zabiegach stentowania tętnic obwodowych oraz u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych. Dowody, zalecenia i praktyka

Clopidogrel after peripheral artery stenting and in patients with peripheral artery disease. Evidence, guidelines and practice

**Grzegorz Halena**

Oddział Chirurgii Naczyniowej Kliniki Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

## STRESZCZENIE

Podstawą leczenia pacjentów z miażdżycą tętnic są leki przeciwplateletowe, wśród których od lat dominują kwas acetylosalicylowy i klopidogrel. Ich działanie jest szczególnie dobrze udokumentowane u pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce tętnic wieńcowych. W praktyce chirurga naczyniowego łączenie obu wspomnianych leków przeciwplateletowych jest częstą strategią mającą zmniejszyć liczbę zakrzepic w stencie wszczepionym do naczynia obwodowego oraz obniżyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Liczba badań i dowodów w dziedzinie chirurgii naczyniowej jest mniejsza niż liczba analogicznych badań w kardiologii interwencyjnej. Często dokonuje się ekstrapolacji wyników badań leków przeciwplateletowych na tętnicach wieńcowych na tętnice pozawieńcowe. W ostatnich latach pojawiły się nowe leki przeciwplateletowe o działaniu silniejszym niż klopidogrel, które często stanowią leki pierwszego rzutu u chorych poddanych stentowaniu tętnic wieńcowych. Artykuł jest próbą podsumowania aktualnej wiedzy na temat stosowania leków przeciwplateletowych u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych, w szczególności u pacjentów poddanych zabiegom stentowania tych tętnic.

*Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 146–158*

**Słowa kluczowe:** choroba tętnic obwodowych, leki przeciwplateletowe, kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, podwójna terapia przeciwplateletowa, stentowanie naczyń obwodowych

## ABSTRACT

Antiplatelet drugs are prescribed in patients with peripheral artery disease, acetylsalicylic acid and clopidogrel are the most commonly used drugs. Their antiplatelet effect is especially well documented in patients after coronary angioplasty. Both antiplatelet drugs are commonly used after stenting of the

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Grzegorz Halena  
Klinika Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej  
Oddział Chirurgii Naczyniowej  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk  
e-mail: ghalena@gumed.edu.pl

peripheral vessels in order to lower the incidence of stent thrombosis and reduce cardiovascular events. The quality of evidence for those drugs in peripheral vessels does not match the evidence in the coronary field and, as a consequence the results of coronary studies are often extrapolated into non-coronary vasculature. Recently new antiplatelet drugs have emerged, and are increasingly used in coronary arteries stenting. The article summarizes the current knowledge about antiplatelet drugs in patients with peripheral artery disease and after stenting of peripheral vessels.

*Choroby Serca i Naczyni 2018, 15 (3), 146–158*

**Key words:** peripheral artery disease, antiplatelet drugs, acetylsalicylic acid, clopidogrel, dual antiplatelet therapy, peripheral artery stenting

## WPROWADZENIE

Choroba naczyń obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) dotyka od 3% do 12% populacji [1–3]. Wiąże się z istotną chorobowością i może doprowadzić do zgonu w konsekwencji wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał serca, udar czy zgon sercowo-naczyniowy z innej przyczyny, określanych zbiorczo jako poważne incydenty sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular events*). Miażdżycą tętnic kończyn dolnych jest chorobą stabilną, u części chorych postępuje, doprowadzając do skracania dystansu chromania przestankowego, rzadziej do krytycznego niedokrwienia kończyny (CLI, *critical limb ischaemia*) objawiającego się bólem spoczynkowym i/lub wystąpieniem martwicy tkanek. Progresja do CLI dotyczy jedynie 1–3% chorych z PAD [2], jednak w przypadku braku rewaskularyzacji doprowadza do utraty kończyny. Postępujący proces zwężania naczyń obwodowych pogarsza także jakość życia pacjentów.

Terapia przeciwplateletowa jest, obok leczenia statynami i lekami hipotensyjnymi, postawą leczenia chorych z PAD. Rola kłopidogrelu w przezskórnych zabiegach rewaskularyzacyjnych (PCI, *percutaneous coronary intervention*) na tętnicach wieńcowych jest dobrze poznana, istotne jest określenie roli, jaką odgrywa kłopidogrel u chorych z PAD po zabiegach stentowania naczyń obwodowych oraz jego skuteczności w obniżaniu ryzyka MACE.

## KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest najpowszechniej używanym lekiem przeciwplateletowym, którego mechanizmem działania jest nieodwracalne zahamowanie enzymów cyklooksygenazy, prowadzące do spadku produkcji tromboksanu A<sub>2</sub>, co z kolei hamuje

agregację płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy nie należy do silnie działających leków przeciwplateletowych, nie wykazuje działania blokującego inne drogi aktywacji płytek (trombina, dwufosforan adenozyliny, epinefryna, serotonina). Zasadniczą rolą leków przeciwplateletowych jest redukcja ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową. *Antiplatelet Trialists' Collaboration* poddało analizie blisko 190 badań, w których wzięło udział ponad 130 tys. pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego. Odnotowano 25-procentową redukcję ryzyka zawału serca, udaru i zgonu sercowo-naczyniowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatetowe w porównaniu z placebo; korzystny efekt był również widoczny w podgrupie pacjentów z PAD [4].

W metaanalizie z roku 2009 podsumowującej 18 badań, w których obserwowano 5269 pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z PAD, wykazano 12-procentową względną redukcję ryzyka zawału serca, udaru i zgonu sercowo-naczyniowego [5]. Mimo że różnice między grupami nie osiągnęły statystycznie znamiennej różnicy, to jednak podawanie ASA w dawce 75–325 mg/dobę uzyskało rekomendację (klasa zaleceń I) *American Heart Association* (AHA) oraz *American College of Cardiology* (ACC) [2]. Działanie ASA jest stosunkowo słabe u pacjentów z małym nasileniem PAD oraz u osób z chromaniem przestankowym.

## ROLA ASA W OTWARTYCH ZABIEGACH NACZYNIOWYCH

W polu zainteresowania chirurga naczyniowego leży również korzystne działanie ASA polegające na poprawie drożności przeszczepów po zabiegach rekonstrukcyjnych naczyń. Wykazano, że ASA poprawia drożność pomostów i zmniejsza ryzyko powtórnej operacji naczyniowej [4, 6–8]. Podobne doniesienie, oparte na 11

randomizowanych badaniach, wykazało poprawę drożności pomostów o 38% przy przewlekłym podawaniu ASA [4]. W kolejnym randomizowanym badaniu, gdzie 22 tysiącom pacjentów po zabiegach pomostowania obwodowego podawano ASA lub placebo, wykazano małą, ale istotną redukcję konieczności ponownej operacji, o 54% spadł też odsetek powikłań po zabiegach pomostowania [9]. Na powyższych danych opierają się zalecenia rekomendujące podawanie ASA u pacjentów poddanych pomostowaniu poniżej więzadła pachwinowego [6, 10, 11].

### KLOPIDOGREL

Klopidogrel (*Plavix*<sup>®</sup>; Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals New York, NY) jest pochodną tienopirydyny i inhibitorem dwufosforanu adenozy (ADP, *adenosine diphosphate*); lek jest silnym antagonistą płytek krwi. Lek stosuje się od lat 90. ubiegłego wieku i do dziś jest najszerzej stosowanym lekiem przeciwplatekowym oprócz ASA. Wykazano, że jest silniejszym od ASA czynnikiem redukującym występowanie wtórnych epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z miażdżycą naczyń.

Podwójna terapia przeciwplatekowa, czyli łączne podawanie ASA i klopidogrelu (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), jest od dawna standardem w PCI na naczyniach wieńcowych; w licznych badaniach oceniono korzyść płynącą z blokowania zarówno ADP, jak i cyklooksygenazy [12, 13]. Funkcja płytek wraca do normy po około 5 dniach od odstawienia leków, wymaga to wytworzenia nowej puli płytek, jako że blokada obu mechanizmów jest nieodwracalna.

Hamowanie ADP klopidogrelem w dawce 300 mg przez zabiegiem na tętnicach wieńcowych poprawia wyniki stentowania oraz ogranicza liczbę zawałów okołozabiegowych. Nie ma jasnych wytycznych co do czasu podawania DAPT [14, 15]. Po wszczępieniu stentu metalowego (BMS, *bare-metal stent*) okres stosowania DAPT to minimum miesiąc oraz 12 miesięcy po wszczępieniu stentu wieńcowego pokrytego lekiem (DES, *drug-eluting stent*); nowsze generacje stentów wieńcowych być może będą wymagać krótszego czasu podawania DAPT.

W jednym z badań porównujących połączenie ASA i klopidogrelu oraz jedynie ASA w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym podczas 28-miesięcznego okresu obserwacji nie znaleziono różnic w częstości występowania zawału, udaru i zgonu sercowo-naczyniowego między dwoma grupami, nie wykazano też, aby któraś z podgrup (PAD, choroba tętnic wieńcowych [CAD, *coronary artery disease*]) odniosła większą korzyść. W grupie

DAPT odnotowano więcej krwawień. Na tej podstawie uznano, że pacjenci z ostrymi objawami wieńcowymi mogą odnieść korzyść ze stosowania DAPT, jednak ta terapia nie powinna być traktowana jako prewencja MACE u pacjentów z czynnikami sercowo-naczyniowymi czy ze stabilną CAD [16]. Podwójna terapia przeciwplatekowa wielokrotnie udowodniła swoje zastosowanie w zapobieganiu zakrzepicy stentów w tętnicach wieńcowych [17–19]. W pozostałych obszarach tętnic podobna siła dowodów co do skuteczności i dawkowania leków przeciwplatekowych w celu prewencji zakrzepicy w stencie nie jest dostępna. Nie dysponujemy w literaturze podobną siłą dowodów jak w kardiologii interwencyjnej, aby dokładnie określić rolę klopidogrelu w zabiegach na tętnicach poniżej więzadła pachwinowego.

### BADANIE CAPRIE — CZY KLOPIDOGREL JEST LEKIEM LEPSZYM NIŻ ASA W REDUKCJI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Badaniem wykazującym korzyść ze stosowania klopidogrelu było randomizowane badanie CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), które porównało skuteczność klopidogrelu w dawce 75 mg w porównaniu z ASA w dawce 325 mg u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem incydentów niedokrwienych. Przez prawie 2 lata obserwowano grupę blisko 20 tys. pacjentów, którzy przebyli niedawno udar mózgu, zawał serca lub zaostrzenie objawów niedokrwienia kończyn dolnych. W całej populacji uzyskano statystycznie istotną względną obniżenie (o 8,7%) ryzyka wystąpienia istotnych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu i zgonu sercowo-naczyniowego) w grupie leczonej klopidogrelem w dawce 75 mg w porównaniu z ASA w dawce 375 mg. Nie znaleziono różnic między lekami w trakcie analizy bezpieczeństwa (krwawienie z przewodu pokarmowego). Klopidogrel okazał się lekiem skuteczniejszym niż ASA, ponieważ o 24% zmniejsza względne ryzyko wystąpienia incydentu niedokrwienego u pacjentów z PAD [20]. Było to jedno z pierwszych badań, w których wykazano skuteczność monoterapii klopidogrelem w tej grupie chorych. W całej badanej populacji zaobserwowano niewielką korzyść (na granicy błędów statystycznego) na rzecz leczenia klopidogrelem, różnica ta była jednak istotna statystycznie w grupie chorych z miażdżycą kończyn dolnych. Co ciekawe, podgrupa pacjentów z PAD odniosła większą korzyść z przyjmowania klopidogrelu niż pacjenci z miażdżycą zlokalizowaną w naczyniach mózgowych czy wieńco-

wych [20]. Wyniki badania CAPRIE skłoniły amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do uznania kłopidogrelu za lek pierwszego rzutu u chorych z PAD.

### **CZY POŁĄCZENIE ASA I KŁOPIDOGRELU PRZYNOSI KORZYŚĆ W SZEROKO POJĘTEJ POPULACJI CHORYCH Z MIAŻDŻYCĄ ?**

Celem badania CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) była próba wykazania korzyści terapii DAPT w porównaniu z monoterapią ASA. Założeniem badania była próba redukcji występowania wtórnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z wcześniej przebytym zawałem oraz u chorych poddanych chirurgicznemu pomostowaniu tętnic wieńcowych. Nie udało się wykazać istotnej korzyści DAPT ponad monoterapię (MAPT, *mono antiplatelet therapy*). W grupie pacjentów otrzymujących podwójne leczenie zaobserwowano więcej krwawień. Ponownie korzyść zauważono w podgrupie pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, jednak był to trend nieznamiennej statystycznie [16]. Na podstawie badania CHARISMA można wysnuć wniosek o wyższości monoterapii kłopidogrelem lub ASA oraz braku konieczności zastosowania terapii DAPT w szeroko pojętej grupie pacjentów z PAD leczonych zachowawczo.

### **ZABIEGI WEWNĄTRZNA CZYNIOWE — DLACZEGO DAPT?**

Znane jest działanie leków przeciwplateletowych zapobiegające zakrzepicy podczas zabiegów pomostowania naczyń obwodowych [21], jak również ich działanie zapobiegające incydentom sercowo-naczyniowym i zgonom sercowo-naczyniowym [1, 22, 23]. Historycznie rolę tę odgrywały leki przeciwkrzepliwie (np. warfaryna), nie odnotowano jednak ich przewagi w zapobieganiu epizodom sercowo-naczyniowym, choć mogą wykazywać pewną wyższość nad lekami przeciwplateletowymi w zapobieganiu zakrzepicy pomostów chirurgicznych [24].

Interwencja chirurgiczna czy wewnątrznaczyiniowa (wszczepienie stentu) powoduje uszkodzenie śródbłonna naczyń i może być bodźcem wyzwalającym proces agregacji i aktywacji płytek, co z kolei może prowadzić do wczesnej zakrzepicy w naczyniu i stencie [25]. Blokada aktywacji płytek za pomocą dwóch leków działających w różny sposób jest skuteczniejsza od monoterapii, dzięki odmiennym mechanizmom działania. Kwas acetylosalicylowy hamuje cyklooksygenazę, nie dopuszczając do powstania tromboksanu A<sub>2</sub>, podczas gdy kłopidogrel

nieodwracalnie blokuje receptor P2Y<sub>12</sub>, będący w płytce krwi receptorem dla ADP [26, 27]. Działanie DAPT jest synergistyczne, zapobiega zakrzepicy stentów w naczyniach wieńcowych w większym stopniu niż MAPT [28, 29], poza tym — co udowodniono laboratoryjnie — synergistyczne działanie kłopidogrelu i ASA hamuje aktywację płytek. W badaniu MIRROR porównano aktywację płytek krwi u pacjentów leczonych z powodu zmian w tętnicach obwodowych, u których przez 6 miesięcy podawano ASA oraz DAPT. Wyniki badania potwierdziły statystycznie znamiennej różnicę w aktywacji płytek na korzyść grupy, w której stosowano DAPT [30]. Powyższe dane uzasadniają potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT) co najmniej przez pierwszych 30 dni po wszczęciu stentu do naczyń obwodowych w przypadku stentu niepowlekanego (BMS).

Mimo że badanie CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) nie udowodniło wyższości szerokiego stosowania DAPT, to nowsze badania wykazują, że korzyść ze stosowania podwójnej terapii przez okres ponad 12 miesięcy to nie tylko zmniejszenie ryzyka zakrzepicy w stencie wieńcowym, ale również protekcyjne działanie w naczyniach pozawieńcowych, choć wiąże się to z większą częstością krwawień [31].

Niestety, brakuje opartego na badaniach randomizowanych konsensusu dotyczącego rodzaju przyjmowanych leków, czasu ich podawania czy dokładnego sprecyzowania roli MAPT i DAPT po zabiegach naczyniowych, w szczególności wewnątrznaczyiniowych. Dane przemawiające za stosowaniem DAPT po zabiegach wewnątrznaczyiniowych są niepełne, z kolei praktyka stosowania ASA i kłopidogrelu po zabiegach na naczyniach obwodowych jest przeniesiona z kardiologii interwencyjnej, gdzie działanie DAPT w zapobieganiu zakrzepicy w stencie wieńcowym jest dobrze udokumentowane [32].

Leczenie przeciwplateletowe powinno być rozpoczęte przed zabiegiem endowaskularnym i kontynuowane bezterminowo jako element strategii obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego. Podstawowym lekiem pozostaje ASA (75 mg), kłopidogrel może być alternatywą w przypadku jej nietolerancji lub istotnego ryzyka ponownej zakrzepicy naczyń [6, 23, 25, 33]. Przed zabiegiem, w którym należy się liczyć z ewentualnością wszczęcia stentu, zaleca się podawanie zarówno ASA, jak i kłopidogrelu (75 mg). Częstą praktyką jest podawanie kłopidogrelu w większej dawce wysycającej 300 mg w przypadku, gdy operator przewiduje wszczęcie

stentu (CLI, zmiany wielopoziomowe i zwapnienia, zamknięcie tętnicy udowej długości > 10 cm), a pacjent nie przyjmował kłopidogrelu wcześniej.

### SKUTECZNOŚĆ DAPT PO STENTOWANIU TĘTNIC OBWODOWYCH. DOWODY KONTRA PRAKTYKA

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny wzrost liczby procedur angioplastyki i stentowania naczyń obwodowych. Terapia wewnątrznacyniowa jest często leczeniem z wyboru, szczególnie w przypadkach pacjentów zgłaszających się z objawami CLI, gdzie szybkie przywrócenie przepływu tętniczego jest warunkiem uratowania kończyny. Terapia wewnątrznacyniowa umożliwia rewaskularyzację zmian wielopoziomowych (oś biodrowa, tętnice udowe i tętnice podudzi) w czasie jednego zabiegu. Zgodnie z analizą świadczeń amerykańskiego systemu *Medicare*, w latach 1996–2006 zabiegi wewnątrznacyniowe były częściej wykonywane niż zabiegi chirurgiczne [34]. Według tego rejestru udało się zmniejszyć odsetek amputacji o 25%, podczas gdy liczba zabiegów wewnątrznacyniowych wzrosła w Stanach Zjednoczonych w tym czasie trzykrotnie, a odsetek zabiegów chirurgicznych spadł o 42%. W wielu ośrodkach przyjmują się strategię *endovascular first*, rozważając operację otwartą dopiero w przypadku niepowodzenia zabiegu endowaskularnego.

Istnieje potrzeba opracowania i stosowania odpowiedniego leczenia farmakologicznego u tych pacjentów, obejmującego okres przed- i okołoperacyjny oraz schemat farmakoterapii pooperacyjnej.

W 2016 roku dokonano systematycznego przeglądu literatury, podsumowując dowody na skuteczność DAPT po zabiegach wewnątrznacyniowych na tętnicach obwodowych [35]. Metaanalizie poddano badania randomizowane służące porównaniu DAPT i MAPT. Pierwotnym punktem końcowym była restenoza w stencie lub jego zakrzep, a drugorzędowym — wystąpienie MACE. Ostatecznie kryteria poddania analizie spełniło **jedynie dziewięć artykułów**, w tym tylko jedna praca dotycząca kończyn dolnych, dwie — tętnic szyjnych i sześć — tętnic wieńcowych. Autorzy oceniają, że brak jest wystarczających dowodów na wyższość terapii DAPT nad MAPT. Jednocześnie jednak nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko krwawienia przy stosowaniu DAPT w porównaniu z ASA.

Niniejsza publikacja nie powinna być traktowana jako negatywna ocena DAPT po zabiegach stentowania tętnic kończyn, ale raczej jako przypomnienie o niewystarza-

jącej liczbie badań randomizowanych, szczególnie po zabiegach wewnątrznacyniowych na tętnicach obwodowych, mimo że stosowanie DAPT po stentowaniu naczyń obwodowych jest standardową procedurą. W 2012 roku do podobnych wniosków doszli badacze dokonujący okresowego przeglądu literatury bazy *Cochrane* [36].

### CZY SĄ PODGRUPY PACJENTÓW ODNOŚĄCE KORZYŚĆ Z DAPT POZA STANDARDOWYM (1–3 MIESIĄCE) OKRESEM PODAWANIA LEKÓW PO ANGIOPLASTYCE?

Istnieją dowody na to, że DAPT poprawia wyniki zabiegów stentowania wewnątrznacyniowego w odcinku udowo-podkolanowym u chorych z CLI i u pacjentów z cukrzycą bez zwiększania ryzyka krwawienia, co wykazano w niedawno opublikowanym rejestrze nacyniowym. Nie odnotowano takiej korzyści po zwykłej angioplastyce czy po plastyce subintymalnej, czyli tam gdzie się nie wszczepia stentów [37]. Badanie oparto na szwedzkim rejestrze nacyniowym, w którym obserwowano 1941 pacjentów z CLI, których w latach 2006–2012 poddano zabiegom wewnątrznacyniowym w odcinku udowo-podkolanowym. U pacjentów otrzymujących DAPT po stentowaniu odnotowano niższy odsetek amputacji (współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,56; 95%-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,36–0,86) niż u pacjentów otrzymujących tylko ASA. Analizując podgrupy, wykazano, że największą korzyść leczenia DAPT (zmniejszenie ryzyka amputacji) odnoszą pacjenci z cukrzycą, u których implantowano stent (HR 0,26; 95% CI 0,13–0,52;  $p < 0,001$ ). Leczenie DAPT lub MAPT po zwykłej angioplastyce bez stentu nie miało wpływu na odsetek amputacji ani na śmiertelność.

### PRZEŻYCIE PACJENTÓW Z PAD I/LUB Z CLI PO ZABIEGACH WEWNĄTRZNACYNIOWYCH

Celem stosowania DAPT po zabiegach rewaskularyzacyjnych kończyn dolnych nie jest jedynie osiągnięcie drożności pomostu czy stentu, ponieważ równie ważne, a może nawet ważniejsze jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia MACE.

Miażdżycza tętnic obwodowych jest częścią procesu obejmującego wszystkie tętnice, często proces miażdżycowy naczyń wieńcowych i domózgowych jest niezdiagnozowany i nieleczony na tym etapie, co jest główną przyczyną występowania MACE u tych pacjentów i zwiększonej śmiertelności [38–41].

Ocenie poddano grupę 57 041 pacjentów leczonych (operacje otwarte oraz wewnątrznacyniowe kończyn

dolnych) w latach 2003–2016 i objętych amerykańskim rejestrem VQI (*Vascular Quality Initiative*) [42]. Okazało się, że stosowanie DAPT w momencie wypisu pacjenta przyniosło korzyść w postaci wydłużonego okresu przeżycia chorych poddanych rewaskularyzacji, jednak korzyść ta była widoczna jedynie u osób z CLI (niezależnie od metody rewaskularyzacji), nie znaleziono podobnej zależności u chorych z chromaniem przestankowym. Protekcyjny efekt terapii DAPT był najwyraźniejszy po 5 latach. Wiele innych prac potwierdza korzyść terapii DAPT u pacjentów po pomostowaniu udowo-podkolanowym, jako że taka terapia przedłuża przeżycie u chorych, szczególnie u tych ze znacznym nasileniem PAD zagrażającym utratą kończyny oraz u chorych, których poddano rewaskularyzacji [42].

### ZALECENIA AHA, ACC I ACCP

Zaleca się, aby pacjenci, u których zdiagnozowano PAD, byli leczeni ASA w dawce 75–100 mg. W przypadku uczulenia lub nietolerancji zaleca się kłopidogrel, nieco skuteczniejszy w tej grupie pacjentów i cechujący się mniejszą ilością krwawień [20, 23, 43]. Jak wspomniano, siła zaleceń dotycząca leczenia przeciwplateletowego, szczególnie po zabiegu wewnątrznacyniowym, jest słaba. Najsilniejsze dowody dla MAPT istnieją w odniesieniu do pacjentów z objawowym PAD, co potwierdzają towarzystwa AHA/ACC oraz *American College of Chest Physicians* (ACCP), a także grupa robocza *TransAtlantic Inter-Society Consensus* (TASC) [1, 44–52].

Zalecenia AHA/ACC z roku 2016 dopuszczają stosowanie DAPT u objawowych pacjentów z PAD, cytując siłę dowodów IIb. Towarzystwa rekomendują ASA w dawce 75–325 mg lub kłopidogrel 75 mg/dobę w celu wtórnej

prewencji u pacjentów z objawowym PAD [2]. Można rozważyć połączenie ASA i kłopidogrelu u pacjentów z objawowym PAD bez istotnego ryzyka krwawienia po zabiegu rewaskularyzacyjnym kończyn dolnych [2]. W wytycznych AHA [2] kłopidogrel zarekomendowano jako lek przeciwplateletowy (klasa zaleceń I). Dla pacjentów z PAD, u których jest planowana interwencja, ACCP rekomenduje MAPT, a nie DAPT po zabiegach wewnątrznacyniowych (siła dowodów IIc).

### WSPÓLNE ZALECENIA EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA CHIRURGII NACZYNIOWEJ I EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO Z ROKU 2017

Brak randomizowanych badań pokreślono w najnowszych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*) wydanych wspólnie z Europejskim Towarzystwem Kardiologicznym (ESC, *European Society of Cardiology*). Leki przeciwplatetowe są zalecane we wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z objawową PAD, a także u każdego chorego ze zwężeniem tętnic szyjnych bez względu na objawy neurologiczne czy ich brak (DAPT jest polecana po stentowaniu tętnic szyjnych przez okres co najmniej miesiąca). Dostępnych jest wiele leków przeciwplatetowych w leczeniu PAD, ale ich specyficzne wskazania nie są jasne [53]. Po zabiegach endowaskularnych, DAPT zalecany jest na okres co najmniej 1 miesiąca po zabiegu, niezależnie od rodzaju stentu (BMS czy DES). W badaniu z użyciem stentu lekowego Zilver PTX terapia DAPT była stosowana arbitralnie przez 2 miesiące [54]. W badaniu IN.PACT SFA (angioplastyka balonem lekowym tętnicy udowej) operatorzy u połowy pacjentów stosowali DAPT przez rok [55].

**Tabela 1. Wybrane rekomendacje zaleceń Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*)/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2017 roku uwzględniające kłopidogrel (zmodyfikowano na podstawie: Halliday A., Bax J.J. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 55: 301–302)**

#### Tętnice szyjne

Stosowanie kłopidogrelu i ASA zaleca się przez co najmniej miesiąc po stentowaniu tętnic szyjnych

W objawowym zwężeniu tętnic szyjnych należy stosować MAPT, kłopidogrel może być alternatywą u pacjentów z nietolerancją ASA

#### Miażdżyca kończyn dolnych

U pacjentów wymagających terapii przeciwplatekowej kłopidogrel może być preferowanym lekiem [56]

Stosowanie kłopidogrelu i ASA zaleca się przez co najmniej miesiąc po wszczęciu stentu poniżej więzadła pachwinowego

Stosowanie kłopidogrelu i ASA można rozważyć w przypadku pomostu syntetycznego poniżej stawu kolanowego (na podstawie badania CASPAR)

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; MAPT (*mono antiplatelet therapy*) — monoterapia przeciwplatekowa; CASPAR — *Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid In Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease*

## NOWE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Trwają poszukiwania nowych leków przeciwplateletowych, których działanie w zapobieganiu zakrzepicy w stencie wieńcowym byłoby silniejsze niż dotychczas stosowane ASA i klopidogrel. Lekami, które znalazły miejsce w interwencjach na naczyniach wieńcowych, są tikagrelor i prasugrel.

### Tikagrelor

W jednym z randomizowanych badań z użyciem placebo, w którym stosowano tikagrelor u 3787 pacjentów z PAD, wykazano zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu CLI (2,3% v. 3,9%) oraz zmniejszenie konieczności rewaskularyzacji naczyń obwodowych (18,4% v. 22,2%). Wykazano jednak zwiększone ryzyko krwawienia w grupie leczonej tikagrelorem (7,4% v. 4,5%), co więcej — lek ten w badanej grupie nie obniżył ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego (MACE). Brak jest obecnie jednoznacznych dowodów na skuteczność tikagreloru u pacjentów z PAD, zgodnie z zaleceniami ACCF/AHA z roku 2016 dotyczących pacjentów z PAD, nie jest też znana korzyść z dodatkowego podawania tikagreloru razem z ASA u objawowych pacjentów z PAD [2].

### Badania PLATO, PEGASUS i EUCLID

W badaniach PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) i PEGASUS, w których oceniano skuteczność tikagreloru u pacjentów z CAD, obecność współistniejącej PAD była związana ze zwiększonym ryzykiem incydentów niedokrwiennych. W obu badaniach wykazano korzyść ze stosowania tikagreloru [57, 58]. Wobec powyższego uznano go za lek o potencjalnie silnym i korzystnym działaniu u chorych z PAD, co w konsekwencji doprowadziło do kolejnych badań. W randomizowanym badaniu EUCLID (*Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease*), którym objęto prawie 14 tys. pacjentów, porównano monoterapię tikagrelorem lub klopidogrelem u pacjentów z PAD przez 30 miesięcy. Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w obu grupach. Do badania włączono pacjentów ze wskaźnikiem kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) mniejszym lub równym 0,8 lub takich, których wcześniej poddano rewaskularyzacji kończyn dolnych. Pierwotnym złożonym punktem końcowym badania oceniającym skuteczność terapii było wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru niedokrwiennego. Drugim punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa (krwawienie). Większość grupy

badanej stanowili pacjenci z chromaniem przestankowym, jedynie 4,6% to pacjenci z CLI.

W badaniu nie zdołano wykazać wyższości tikagreloru nad klopidogrelem w zakresie redukcji częstości występowania incydentów MACE. Duże krwawienie występowało w obu grupach podobnie często, nie było różnicy w częstości wystąpienia CLI [59]. Tikagrelor był lekiem gorzej tolerowanym i częściej odstawianym niż klopidogrel w badanej populacji. Przyczyną odstawienia tikagreloru było znamienne częstsze wystąpienie duszności niż w grupie chorych leczonych klopidogrelem (4,8% v. 0,8%).

### Prasugrel

Prasugrel może być kolejną alternatywą dla klopidogrelu, choć leczenie nim wiąże się ze zwiększoną częstością krwawień u pacjentów poddanych PCI [60]. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prasugrelu w zapobieganiu PAD u pacjentów niepoddawanych PCI nie są dostępne.

### Badanie TOPIC — antagoniści receptora P2Y12 (prasugrel i tikagrelor) po stentowaniu tętnic wieńcowych

Nowe leki z grupy antagonistów receptora P2Y12, takie jak: tikagrelor (*Brilique*<sup>®</sup>; AstraZeneca) lub prasugrel (*Effient*<sup>®</sup>/*Efient*<sup>®</sup>; Eli Lilly/Daiichi Sankyo), są coraz częściej używane u pacjentów leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*). Korzyść z ich stosowania i potencjalna wyższość stosowania powyższych leków w tym wskazaniu została wykazana w badaniach PLATO i TRITON — leki te zmniejszyły liczbę niedokrwiennych incydentów w ostrej fazie po przebytym incydencie wieńcowym, jednak odbyło się to kosztem większej ilości krwawień w dalszej fazie leczenia. Obserwacje z powyższych badań były podstawą hipotezy postawionej w badaniu TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary Syndrome*), gdzie przez pierwszy miesiąc po leczeniu interwencyjnym ACS za pomocą ASA oraz jednego z nowych antagonistów receptora P2Y12 (tikagrelor lub prasugrel) pacjentów losowo przydzielano do grupy leczonej tym samym lekiem lub zamieniano lek na klopidogrel podczas dalszych 11 miesięcy leczenia. Okazało się, że zamiana nowych antagonistów receptora P2Y12 po miesiącu na klopidogrel wiąże się z mniejszą liczbą powikłań krwotocznych bez zwiększenia liczby wieńcowych incydentów niedokrwiennych w grupie 646 pacjentów. Oceniano łączony punkt końcowy badania (zgon, pilna rewaskularyzacja, udar, krwawienie w skali BARC  $\geq 2$ ).

Po roku wystąpienie pierwotnego punktu końcowego zaobserwowano u 13,4% pacjentów, gdzie stosowano terapię DAPT z kłopidogrelem, w porównaniu z 26,3% w grupie, u której stosowano terapię DAPT z nowymi antagonistami P2Y12. Różnica była wysoce istotna statystycznie (RR 0,48; 95% CI 0,34–0,68];  $p < 0,01$ ) na korzyść kłopidogrelu. Częstość krwawienia w skali BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)  $\geq 2$  wyniosła 4% w grupie z kłopidogrelem, w porównaniu z 14,9% w grupie pacjentów otrzymujących jednego z nowych antagonistów P2Y12. Tej różnicy nie zaobserwowano, kiedy porównano incydenty niedokrwienne między grupami; częstość okazała się mniejsza w grupie leczonej kłopidogrelem, choć różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

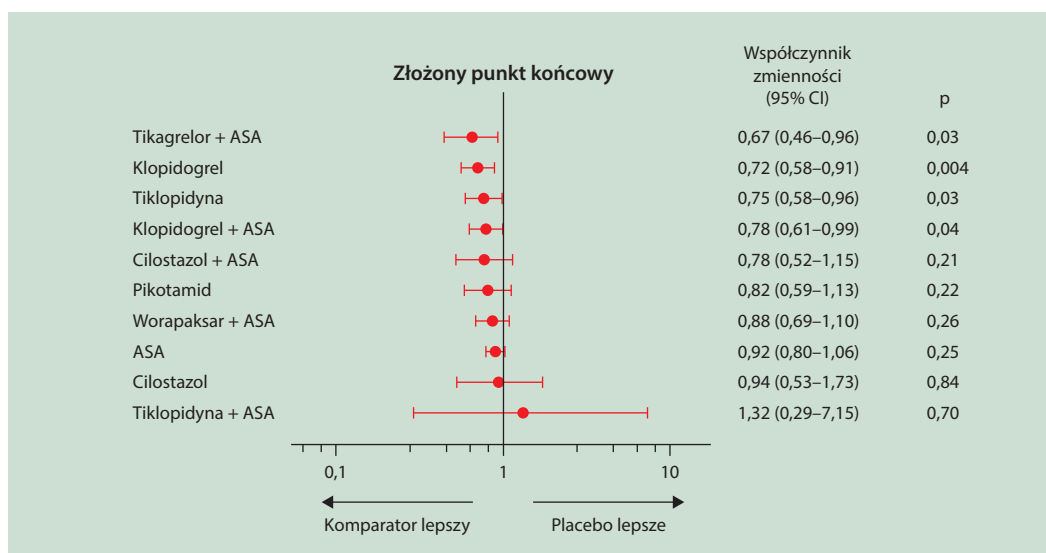
Można wnioskować, że zamiana antagonisty P2Y12 na kłopidogrel jest korzystna z ekonomicznego punktu widzenia i jednocześnie zwiększa bezpieczeństwo terapii. Ograniczeniem badania był jego jednośrodkowy charakter, brak zaślepienia i zbyt mała moc statystyczna dla oceny rzadkich zdarzeń (zgonów). Korzyść zanotowano dla punktu końcowego badania, którym było bezpieczeństwo. Wyniki rzucają wyzwanie obowiązującym wytycznym, zgodnie z którymi roczna terapia DAPT z użyciem prasugrelu (*Effient*<sup>®</sup>; Eli Lilly) lub tikagreloru (*Brilinta*<sup>®</sup>; AstraZeneca) w połączeniu z ASA jest preferowana ponad tradycyjne połączenie ASA i kłopidogrelu. Warto podkreślić fakt, że na grupie 646 randomizowanych chorych udało się wykazać wyższość terapii (*superiority*), a nie tylko równoważność (*non-inferiority*).

## METAANALIZA BADAŃ LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH Z WYKORZYSTANIEM METOD BAYESOWSKICH

Warto zwrócić uwagę na niedawne opracowanie podsumowujące skuteczność leków przeciwplatek w badaniach randomizowanych. Katsanos i wsp. dokonali metaanalizy badań, stosując odmienną metodologię. Model statystyczny Bayesa pozwolił na bezpośrednie porównanie między wieloma terapiami różnymi lekami przeciwplatekowymi, czego bez pomocy tego narzędzia statystycznego nie można byłoby dokonać. Badano skuteczność i bezpieczeństwo następujących leków: ASA, tiklopidyna, kłopidogrel, tikagrelor, cilostazol, pikotamid, worapaksar, stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z ASA.

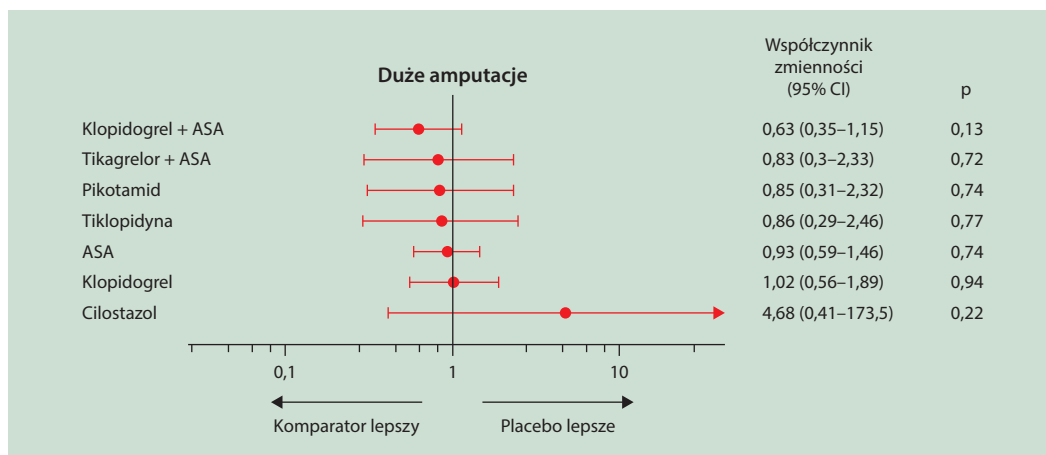
Monoterapia kłopidogrelem wykazała najlepszy stosunek skuteczności terapii do potencjalnych powikłań (ryc. 3), a podsumowaniem pracy jest sugestia, że kłopidogrel (a nie ASA) powinien być podstawowym lekiem u chorych z PAD. Podwójna terapia przeciwplatekowa (ASA i kłopidogrel) obniża odsetek amputacji kończyny po rewaskularyzacji (współczynnik zmienności [RR, *rate ratio*]: 0,68; 95% CI: 0,46–0,99 w porównaniu z ASA), choć wiąże się to z nieco wyższym ryzykiem krwawienia [61]. Zgodnie z tą analizą, najskuteczniejszym leczeniem w prewencji incydentu sercowo-naczyniowego jest połączenie tikagreloru z ASA, monoterapia kłopidogrelem jedynie nieznacznie mu ustępuje (ryc. 1).

Jeśli celem jest uchronienie pacjenta przed amputacją, najskuteczniejszym połączeniem będzie połączenie



**Rycina 1.** Porównanie częstości wystąpienia złożonego punktu końcowego między terapiami różnymi lekami przeciwplatekowymi (na podstawie [61]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

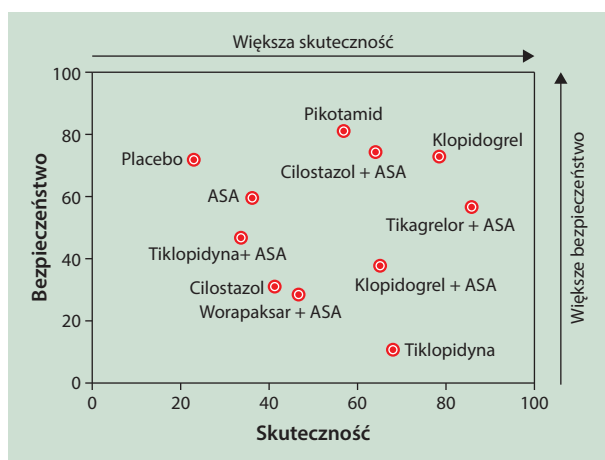




**Rycina 2.** Porównanie skuteczności monoterapii przeciwplatekcyjnej i podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej różnymi lekami przeciwplatekcyjnymi w zapobieganiu dużym amputacjom u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (na podstawie [61]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

ASA i klopidogrelu (ryc. 2), terapia ta jest skuteczniejsza niż połączenie tikagreloru i ASA. Analiza objęła 47 670 pacjentów. Jedynie połączenie ASA i klopidogrelu skutkowało znaczącym obniżeniem ryzyka amputacji po zabiegu rewaskularyzacji (RR: 0,68, 95% CI: 0,46–0,99) w porównaniu z innymi lekami.

Najlepszym wskaźnikiem skuteczność/bezpieczeństwo charakteryzuje się klopidogrel. Oceniano ryzyko krwawienia vs. zapobieganie incydentom MACE (z wyjątkiem zapobiegania udarom niekończącym się zgonem, w których skuteczność ASA i klopidogrelu jest zbliżona). Na rycinie 3 przedstawiono wyniki analizy skuteczności w porównaniu z bezpieczeństwem terapii — najkorzystniejszym lekiem okazał się klopidogrel.



**Rycina 3.** Wykres porównujący skuteczność terapii przeciwplatekcyjnej z jej bezpieczeństwem (na podstawie [61]); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

## DYSKUSJA

Monoterapia za pomocą ASA może obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (MACE) o 25% w populacji zagrożonej (przebyty zawał, udar, CAD, migotanie przedsionków) [24]. Według nowszych doniesień na temat działania ASA w populacji pacjentów z PAD lek ten redukuje ryzyko wystąpienia udaru, ale nie jest wystarczająco skuteczny w redukcji pozostałego ryzyka sercowo-naczyniowego [5]. Pacjenci cierpiący z powodu CAD i PAD są bardziej narażeni na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych niż chorzy zgłaszający się z tylko z powodu PAD [5, 62]. Chociaż pacjenci z PAD, a szczególnie obciążeni cukrzycą są grupą wysokiego ryzyka wystąpienia MACE, to stosowanie leków przeciwplatekcyjnych w tej grupie nie jest wystarczająco częste [63, 64]. Należy pamiętać, że zalecenia *Antithrombotic Trialists' Collaboration* wykazały 23-procentową redukcję incydentów sercowo-naczyniowych w podgrupie pacjentów z PAD, jednak w 2/3 badań, na których oparto rekomendację zalecającą ASA, analizowano inne leki przeciwplatekowe niż ASA [24]. Mimo braku wystarczających dowodów na stosowanie ASA u chorych sercowo-naczyniowych z PAD jest to szeroko stosowany lek pierwszego rzutu [5, 24, 65].

Katsanos [61] dowiódł, że jedynie antagoniści ADP (tiklopidyna, klopidogrel z ASA lub bez oraz tikagrelor z ASA) wykazują znamiennej redukcję wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo, a ich działanie jest szczególnie silne w zapobieganiu zawałom serca (28-proc. redukcja ryzyka). Z kolei ASA dobrze się sprawdza w obniżaniu ryzyka udaru (27-proc. redukcja ryzyka). Podobne działanie w ostatnim wska-

zaniu wykazuje kłopidogrel, jednak jego zaletą w porównaniu z ASA jest protekcyjne działanie u chorych cechujących się niskim lub średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast podobne działanie ASA odnotowuje się wyłącznie w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem. Monoterapia kłopidogrelem charakteryzuje się najbardziej korzystnym stosunkiem efektu terapeutycznego do niewielkiego ryzyka terapii (ryc. 3), a połączenie ASA i kłopidogrelu jest najskuteczniejszą terapią zapobiegającą amputacji po rewaskularyzacji chirurgicznej lub wewnątrznacyniowej (32-proc. obniżenie ryzyka w porównaniu z monoterapią ASA). Oczywiście połączenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, jednak wciąż przynosi korzyść dla pacjenta (zapobieżenie większej liczby amputacji niż wywołanie incydentów krwawienia).

Mimo braku wytycznych opartych na badaniach randomizowanych praktyka podawania dwóch leków przeciwplatek (ASA i kłopidogrelu) jest szeroko stosowana przez chirurgów naczyniowych [66]. Zgodnie z badaniem preferencji operatorów w cytowanym badaniu, oba leki stosowano przez okres 1–3 miesiące, stosunkowo częściej wykorzystywano DAPT przy zabiegach na dystalnych odcinkach naczyń oraz w przypadku użycia stentu. W kilku randomizowanych badaniach porównujących stentowanie i angioplastykę odcinka udowo-podkolanowego czas terapii DAPT był podobny i wynosił od 1 do 3 miesięcy [67–71].

Kwas acetylosalicylowy może być przyczyną podrażnienia śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego i w konsekwencji doprowadzić do krwawień i/lub zapalenia błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy (liczba ta może sięgać nawet 30% pacjentów leczonych ASA). W sytuacji gdy leczenie gastroprotekcyjne jest nieskuteczne, zaleca się przyjmowanie kłopidogrelu [56].

Często pomijanym i niebadanym aspektem terapii przeciwplatekowej jest oporność pacjenta na leki. Tak zwany HPR (*high on treatment platelet reactivity*) wiąże się z większą liczbą ponownych MACE po interwencjach na tętnicach wieńcowych. W jednej z niedawnych prac oceniano zjawisko oporności na leki przeciwplatekowe w populacji chorych z CLI. Niezależnie od leku (ASA czy kłopidogrel) oporność wynosiła 35%, co jest zgodne z wcześniejszymi danymi. Gdy podajemy oba leki (DAPT), to odsetek oporności spada do 8% [72] — stanowi to kolejny argument za stosowaniem dwóch leków przeciwplatekowych u pacjentów z CLI.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- Terapia przeciwplatekowa jest podstawowym sposobem leczenia chorych z objawową miażdżycą naczyń, w tym tętnic kończyn dolnych.
- Podstawowym lekiem pozostaje ASA, głównie ze względu na aspekt ekonomiczny.
- Dla chorych uczulonych bądź opornych na ASA lekiem z wyboru jest kłopidogrel.
- U pacjentów, u których ASA wywołuje podrażnienie śluzówki żołądka/dwunastnicy, można rozważyć leczenie kłopidogrelem ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa.
- Kłopidogrel może być stosowany w monoterapii jako lek pierwszego rzutu (badanie CAPRIE).
- Kłopidogrel jest zalecanym lekiem według wytycznych ESVS/ESC w leczeniu miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.
- Kłopidogrel spośród wszystkich leków przeciwplatekowych cechuje się najlepszym stosunkiem bezpieczeństwa do skuteczności.
- Najbardziej skuteczną grupą leków w zakresie obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego i zmniejszenia ryzyka amputacji po rewaskularyzacji są antagoniści ADP.
- Po zabiegach stentowania naczyń obwodowych konieczne jest podawanie dwóch leków przeciwplatekowych (ASA i kłopidogrel) przez 1–3 miesiące.
- W szczególnych sytuacjach operator może zdecydować o przedłużeniu DAPT na czas dłuższy niż 3 miesiące, najczęściej w przypadku ponownych interwencji naczyniowych poniżej więzadła pachwinowego lub interwencji poniżej stawu kolanowego.
- Można rozważyć DAPT po rewaskularyzacji u pacjentów z objawową PAD bez istotnych czynników ryzyka krwawienia w celu obniżenia ryzyka powtórnej rewaskularyzacji lub wystąpienia MACE.
- Nie ma obecnie dowodów na wyższość nowych leków przeciwplatekowych (prasugrel, tikagrelor) w terapii miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.
- Grupą chorych, która szczególnie korzysta na podawaniu ASA i kłopidogrelu, są chorzy z CLI oraz z cukrzycą (obniżenie odsetka amputacji oraz zmniejszenie odsetka incydentów sercowo-naczyniowych).
- Chorzy z CLI leczeni metodami wewnątrznacyniowymi i chirurgicznymi (szczególnie chorzy na cukrzycę) odnoszą korzyść oznaczającą mniejszą liczbę incydentów MACE w przypadku stosowania terapii DAPT przez rok po zabiegu wewnątrznacyniowym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl S): S5–S67, doi: [10.1016/j.jvs.2006.12.037](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037), indexed in Pubmed: 17223489.
2. 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(12): e686–e725, doi: [10.1161/CIR.0000000000000470](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470), indexed in Pubmed: 27840332.
3. 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(9901): 1329–1340, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0), indexed in Pubmed: 23915883.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994; 308: 81–106, doi: [10.1136/bmj.308.6921.81](https://doi.org/10.1136/bmj.308.6921.81), indexed in Pubmed: 8298418.
5. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2009; 301(18): 1909–1919, doi: [10.1001/jama.2009.623](https://doi.org/10.1001/jama.2009.623), indexed in Pubmed: 19436018.
6. Dörfler-Melly J, Koopman MMW, Prins MH, et al. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1): CD002071, doi: [10.1002/14651858.CD002071.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002071.pub2), indexed in Pubmed: 15674891.
7. Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg.* 2001; 93(3): 573–580, doi: [10.1097/00005539-200109000-00009](https://doi.org/10.1097/00005539-200109000-00009), indexed in Pubmed: 11524320.
8. Watson HR, Belcher G, Horrocks M. Adjuvant medical therapy in peripheral bypass surgery. *Br J Surg.* 1999; 86(8): 981–991, doi: [10.1046/j.1365-2168.1999.01193.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01193.x), indexed in Pubmed: 10460632.
9. Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet.* 1992; 340(8812): 143–145, doi: [10.1016/0140-6736\(92\)93216-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93216-a), indexed in Pubmed: 1352567.
10. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3): 609S–626S, doi: [10.1378/chest.126.3\\_suppl.609S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.609S), indexed in Pubmed: 15383487.
11. Becquemin JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine après Pontage Fémoro-Poplitée and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med.* 1997; 337(24): 1726–1731, doi: [10.1056/NEJM199712113372404](https://doi.org/10.1056/NEJM199712113372404), indexed in Pubmed: 9392698.
12. Steinhilb SR, Lauer MS, Mukherjee DP, et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(5): 1366–1370, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00376-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00376-3), indexed in Pubmed: 9809949.
13. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med.* 2003; 139(2): 123–136, doi: [10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00012), indexed in Pubmed: 12859162.
14. Claeys MJ. Antiplatelet therapy for elective coronary stenting: a moving target. *Semin Vasc Med.* 2003; 3(4): 415–418, doi: [10.1055/s-2004-817690](https://doi.org/10.1055/s-2004-817690), indexed in Pubmed: 15199448.
15. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. *Heart Vessels.* 2003; 18(3): 123–129, doi: [10.1007/s00380-003-0704-1](https://doi.org/10.1007/s00380-003-0704-1), indexed in Pubmed: 12955427.
16. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354(16): 1706–1717, doi: [10.1056/NEJMoa060989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989), indexed in Pubmed: 16531616.
17. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345(7): 494–502, doi: [10.1056/NEJMoa010746](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746), indexed in Pubmed: 11519503.
18. Berger PB. Results of the Ticlid or Plavix Post-Stents (TOPPS) trial: do they justify the switch from ticlopidine to clopidogrel after coronary stent placement? *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000; 1(2): 83–87, doi: [10.1186/cvm-1-2-083](https://doi.org/10.1186/cvm-1-2-083), indexed in Pubmed: 11714416.
19. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation.* 1996; 93(2): 215–222, doi: [10.1161/01.cir.93.2.215](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.2.215), indexed in Pubmed: 8548891.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348(9038): 1329–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3), indexed in Pubmed: 8918275.
21. Belch JFF, Dormandy J, Biasi GM, et al. CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010; 52(4): 825–833.e2, doi: [10.1016/j.jvs.2010.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.027), indexed in Pubmed: 20678878.
22. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(4): 550–557, doi: [10.1345/aph.1K433](https://doi.org/10.1345/aph.1K433), indexed in Pubmed: 18319394.
23. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(6 (Suppl)): 815S–843S, doi: [10.1378/chest.08-0686](https://doi.org/10.1378/chest.08-0686), indexed in Pubmed: 18574279.
24. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329): 71–86, doi: [10.1136/bmj.324.7329.71](https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71).
25. Visonà A, Tonello D, Zalunardo B, et al. Antithrombotic treatment before and after peripheral artery percutaneous angioplasty. *Blood Transfus.* 2009; 7(1): 18–23, doi: [10.2450/2008.0008-08b](https://doi.org/10.2450/2008.0008-08b), indexed in Pubmed: 19290075.
26. Cassar K, Bachoo P, Ford I, et al. Platelet activation is increased in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2003; 38(1): 99–103, doi: [10.1016/s0741-5214\(03\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00129-0), indexed in Pubmed: 12844097.
27. Cassar K, Ford I, Greaves M, et al. Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br J Surg.* 2005; 92(2): 159–165, doi: [10.1002/bjs.4810](https://doi.org/10.1002/bjs.4810), indexed in Pubmed: 15609386.
28. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, et al. A double-blind randomized comparison of combined aspirin and ticlopidine therapy versus aspirin or ticlopidine alone on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Blood.* 1998; 92(5): 1518–1525, doi: [10.2165/00128413-199811560-00040](https://doi.org/10.2165/00128413-199811560-00040), indexed in Pubmed: 9716578.
29. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(3): 699–705, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00817-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00817-2), indexed in Pubmed: 10987587.
30. 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(9): 1998–2006, doi: [10.1007/s00330-012-2441-2](https://doi.org/10.1007/s00330-012-2441-2), indexed in Pubmed: [22569995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22569995/).
31. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2155–2166, doi: [10.1056/NEJMoa1409312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312), indexed in Pubmed: [25399658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399658/).
  32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358(9281): 527–533, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4), indexed in Pubmed: [11520521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520521/).
  33. Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, et al. Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation.* 1995; 91(8): 2167–2173, doi: [10.1161/01.cir.91.8.2167](https://doi.org/10.1161/01.cir.91.8.2167), indexed in Pubmed: [7697845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7697845/).
  34. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, et al. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg.* 2009; 50(1): 54–60, doi: [10.1016/j.jvs.2009.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.01.035), indexed in Pubmed: [19481407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481407/).
  35. Peeters Weem SMO, van Haelst STW, den Ruijter HM, et al. Lack of Evidence for Dual Antiplatelet Therapy after Endovascular Arterial Procedures: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52(2): 253–262, doi: [10.1016/j.ejvs.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.04.023), indexed in Pubmed: [27241270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241270/).
  36. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8): CD002071, doi: [10.1002/14651858.CD002071.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002071.pub3), indexed in Pubmed: [22895926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895926/).
  37. 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(3): 403–410, doi: [10.1016/j.ejvs.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.014), indexed in Pubmed: [28131536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131536/).
  38. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(16): 1588–1596, doi: [10.1016/j.jacc.2007.11.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.077), indexed in Pubmed: [18420103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18420103/).
  39. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326(6): 381–386, doi: [10.1056/NEJM199202063260605](https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260605), indexed in Pubmed: [1729621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1729621/).
  40. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(21): 1736–1742, doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.060), indexed in Pubmed: [19007695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007695/).
  41. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006; 295(2): 180–189, doi: [10.1001/jama.295.2.180](https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180), indexed in Pubmed: [16403930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403930/).
  42. Soden PA, Zettervall SL, Ultee KHJ, et al. Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2016; 64(6): 1633–1644.e1, doi: [10.1016/j.jvs.2016.05.098](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.05.098), indexed in Pubmed: [27575814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575814/).
  43. Poredos P, Jezovnik MK, Poredos P, et al. Antiplatelet and antithrombotic treatment of patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2010; 29(1): 20–26, indexed in Pubmed: [20224527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224527/).
  44. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 (Suppl)): e637S–e668S, doi: [10.1378/chest.11-2306](https://doi.org/10.1378/chest.11-2306), indexed in Pubmed: [22315274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315274/).
  45. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011; 124(22): 2458–2473, doi: [10.1161/CIR.0b013e318235eb4d](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318235eb4d), indexed in Pubmed: [22052934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052934/).
  46. Fowkes FG, Price JF, Stewart MCW, et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303(9): 841–848, doi: [10.1001/jama.2010.221](https://doi.org/10.1001/jama.2010.221), indexed in Pubmed: [20197530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197530/).
  47. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. 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, doi: [10.1136/bmj.a1840](https://doi.org/10.1136/bmj.a1840), indexed in Pubmed: [18927173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927173/).
  48. 2011 WRITING GROUP MEMBERS, 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 124(18): 2020–2045, doi: [10.1161/CIR.0b013e31822e80c3](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31822e80c3), indexed in Pubmed: [21959305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959305/).
  49. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(19): 2020–2045, doi: [10.1016/j.jacc.2011.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023), indexed in Pubmed: [21963765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963765/).
  50. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 (Suppl)): e419S–e496S, doi: [10.1378/chest.11-2301](https://doi.org/10.1378/chest.11-2301), indexed in Pubmed: [22315268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/).
  51. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, et al. Vascular Study Group of New England. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2014; 59(6): 1615–1621.e1, doi: [10.1016/j.jvs.2013.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.12.013), indexed in Pubmed: [24439325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439325/).
  52. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; 127(13): 1425–1443, doi: [10.1161/CIR.0b013e31828b82aa](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828b82aa), indexed in Pubmed: [23457117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457117/).
  53. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(6): e001330, doi: [10.1161/JAHA.113.001330](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.001330), indexed in Pubmed: [25477329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477329/).
  54. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Zilver PTX Investigators. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation.* 2016; 133(15): 1472–1483, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.115.016900](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.115.016900), indexed in Pubmed: [26969758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969758/).
  55. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al. IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll*

- Cardiol. 2015; 66(21): 2329–2338, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.063](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.063), indexed in Pubmed: [26476467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476467/).
56. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3), indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
57. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(6): 734–742, doi: [10.1177/2047487314533215](https://doi.org/10.1177/2047487314533215), indexed in Pubmed: [24830710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830710/).
58. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(23): 2719–2728, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.524](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524), indexed in Pubmed: [27046162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27046162/).
59. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 32–40, doi: [10.1056/NEJMoa1611688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688), indexed in Pubmed: [27959717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959717/).
60. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(7): 795–803, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2811](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2811), indexed in Pubmed: [27572001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27572001/).
61. 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(8): e0135692, doi: [10.1371/journal.pone.0135692](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135692), indexed in Pubmed: [26274912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274912/).
62. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164(4): 440–446, doi: [10.1001/archinte.164.4.440](https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.440), indexed in Pubmed: [14980996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14980996/).
63. Makowsky MJ, McAlister FA, Galbraith PD, et al. Alberta Provincial Program for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy. *Am Heart J*. 2008; 155(2): 348–355, doi: [10.1016/j.ahj.2007.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.005), indexed in Pubmed: [18215607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215607/).
64. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121(24): 2694–2701, doi: [10.1161/CIR.0b013e3181e3b133](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e3b133), indexed in Pubmed: [20508178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508178/).
65. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011; 162(1): 115–124.e2, doi: [10.1016/j.ahj.2011.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.006), indexed in Pubmed: [21742097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742097/).
66. Allemang MT, Rajani RR, Nelson PR, et al. Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures. *Ann Vasc Surg*. 2013; 27(1): 62–67, doi: [10.1016/j.avsg.2012.05.001](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.05.001), indexed in Pubmed: [22981017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981017/).
67. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997; 26(3): 517–538, doi: [10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4), indexed in Pubmed: [9308598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308598/).
68. Troëng T, Malmstedt J, Björck M. External validation of the Swedvasc registry: a first-time individual cross-matching with the unique personal identity number. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 36(6): 705–712, doi: [10.1016/j.ejvs.2008.08.017](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.08.017), indexed in Pubmed: [18851920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851920/).
69. Zeller T, Tiefenbacher C, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation in TASC A and B superficial femoral artery lesions: the Femoral Artery Conformexx Trial (FACT). *J Endovasc Ther*. 2008; 15(4): 390–398, doi: [10.1583/08-2461.1](https://doi.org/10.1583/08-2461.1), indexed in Pubmed: [18729564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729564/).
70. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation*. 2007; 115(21): 2745–2749, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341), indexed in Pubmed: [17502568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502568/).
71. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3): 267–276, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468), indexed in Pubmed: [20484101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484101/).
72. Clavijo LC, Al-Asady N, Dhillon A, et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018; 19(5, Pt A): 516–520, doi: [10.1016/j.carrev.2017.10.013](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.10.013), indexed in Pubmed: [29221961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221961/).