



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
*«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»*

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Αξιολόγηση κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ
των γενόσημων και πρωτότυπων
αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς
με περιφερική αρτηριακή νόσο που
υποβάλλονται σε διαδερμική
αγγειοπλαστική**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

Janjić Milka του Jova

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ
Κωνσταντίνος Αθανασάκης

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ, 2015

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Αξιολόγηση κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ
των γενόσημων και πρωτότυπων
αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς
με περιφερική αρτηριακή νόσο που
υποβάλλονται σε διαδερμική
αγγειοπλαστική**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

Janjić Milka του Jovan

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ

Κωνσταντίνος Αθανασάκης

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ, 2015

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.1 Δομή Εργασίας.....	13
1. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ.....	15
1.1 Ορισμοί.....	15
1.2 Επιδημιολογία.....	15
1.3 Κλινική σημειολογία.....	16
1.4 Διάγνωση	18
1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση	18
1.5.1. Μη επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι	18
1.5.2.1. Διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Angioplasty - PTA).....	19
1.5.2.2 Επιπλοκές των διαδερμικών ενδαγγειακών μεθόδων επαναγγείωσης.....	20
2. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	21
2.1 Ασπιρίνη	23
2.2 Κλοπιδογρέλη	24
2.3 Γενόσημα και πρωτότυπα φάρμακα	25
2.3.1 Ορισμός Πρωτότυπου φαρμάκου	27
2.3.2 Ορισμός Γενόσημου Φαρμάκου	27
2.3.3 Διαφορές γενόσημων – πρωτότυπων φαρμάκων.....	27
2.4 Ιστορικά στοιχεία και Νομοθεσία.....	28
2.5 Γενόσημες μορφές ακετυλοσαλικυλικού οξέος και κλοπιδογρέλης.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	33
1.1 Δείγμα	33
1.2 Κριτήρια Εισόδου	34
1.3 Κριτήρια Αποκλεισμού.....	34
2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ	35
2.1 Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.....	35
2.1.1 Δημογραφικές παράμετροι.....	36
2.1.2 Συννοσηρότητα	36

2.1.2.1	Αρτηριακή υπέρταση	37
2.1.2.2	Στεφανιαία νόσος.....	37
2.1.2.3	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	37
2.1.2.4	Σακχαρώδης διαβήτης.....	38
2.1.2.5	Κάπνισμα	39
2.1.2.6	Παχυσαρκία	40
2.1.2.7	Δυσλιπιδαιμία	41
2.1.2.8	Φυσική δραστηριότητα	42
2.1.4	Είδος αγγειοχειρουργικής παρέμβασης	43
2.1.5	Κλινικό στάδιο της νόσου προεγχειρητικά.....	43
2.1.6.	Βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης.....	44
2.1.7	Φαρμακευτική αγωγή των ασθενών	44
2.3	Κύριο Ερευνητικό Ερώτημα.....	45
2.4	Δευτερεύοντα Ερευνητικά Ερωτήματα	45
3.	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	46
4.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	46
5.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	46
6.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	47
6.1	Μηνιαίος έλεγχος	53
6.2	Τρίμηνος έλεγχος	53
6.3	Εξάμηνος έλεγχος	54
6.4	Ετήσιος έλεγχος	54
7.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	56
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	71

Αφιερωμένο στον σύζυγο μου Σάκη για την κατανόηση που έδειξε όλο αυτόν τον καιρό, καθώς και τον υιό μου Στέφανο για τον χρόνο που δεν ήμουν εκεί για αυτόν...

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Παρά το γεγονός ότι οι γενόσημες μορφές αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων χρησιμοποιούνται ευρέως, η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των γενόσημων συγκριτικά με πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση, ιδίως στο επίπεδο των πραγματικών συνθηκών της κλινικής πρακτικής. Ο σκοπός της παρούσας μελέτη είναι η αξιολόγηση της κλινικής ισοδυναμίας των γενόσημων μορφών με πρωτότυπες μορφές αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων οι οποίες χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) που υποβάλλονται σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA).

Μεθοδολογία: Στη μελέτη έλαβαν μέρος 222 ασθενείς από δυο τριτοβάθμια νοσοκομεία στην Θεσσαλονίκη, από τον Ιούνιο του 2013 έως το Σεπτέμβριο του 2014. Οι ασθενείς έπασχαν από περιφερειακή αγγειακή νόσο (PAD) του μηροϊγνυακού άξονα, υποβλήθηκαν σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA) με μπαλόνι ή / και stent, και είχαν ολοκληρώσει 1 έτος κλινικής παρακολούθησης. Οι ασθενείς, με βάση τη θεραπευτική αγωγή μετά την PTA, χωρίστηκαν στις δύο ομάδες, την ομάδα γενόσημων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 84) και την ομάδα πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 138). Το κύριο ερευνητικό ερώτημα ήταν η αξιολόγηση της κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ των γενόσημων και πρωτότυπων μορφών ακετυλσαλικυλικού οξέος και κλοπιδογρέλης, αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση αγγειακών βλαβών. Δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα αποτελέσαν η συσχέτιση των γενόσημων και πρωτότυπων μορφών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με την εμφάνιση των πρώιμων και όψιμων επιπλοκών μετά την PTA, όπως και η ανάγκη επανεπεμβάσεων λόγω των επιπλοκών. Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης.

Αποτελέσματα: Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και της παρέμβασης δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Η πρωτογενής βατότητα ήταν 95,2% στον 1^ο μήνα, 94,0% στον 3^ο μήνα, 91,7 % στον 6^ο μήνα και 92,9% στον 12^ο μήνα, στη ομάδα γενόσημων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 84) έναντι 94,9% (p = 0.918) στον 1^ο μήνα, 94,9% (p = 0.779) στον 3^ο μήνα, 93,5% (p = 0.613) στον 6^ο μήνα και 91,3% (p = 0.681) στον 12^ο μήνα, στην ομάδα πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 138). Οι επανεπεμβάσεις ανήλθαν στο 2,4% (p = 0,069) στον 1^ο, 3^ο, 6^ο και 12^ο μήνα, στη ομάδα γενόσημων αντιαιμοπεταλιακών

φαρμάκων (n = 84) έναντι 0,0% (p = 0.069) στον 1^ο μήνα και 0,7% (p = 0,300) στον 3^ο, 6^ο και 12^ο μήνα, στην ομάδα πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 138).

Συμπεράσματα : Στην παρούσα μελέτη, οι δύο ομάδες αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, τα γενόσημα και τα πρωτότυπα έκδοχα του ακετυλσαλικυλικό οξύ και της κλοπιδογρέλης, έδειξαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές σε πραγματικές συνθήκες σε ό,τι αφορά τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες εκβάσεις της ενδαγγειακής αποκατάστασης (PTA), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες επιπλοκές και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να συμπεράνουμε με ασφάλεια κατά πόσον τα γενόσημα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μπορούν να αντικαταστήσουν τα πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στην κλινική πράξη.

Λέξεις κλαδιά: αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, γενόσημα, πρωτότυπα , βιοϊσοδυναμία, περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD), διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA).

ABSTRACT

Background and Objectives: Although generic antiplatelet drugs are widely used, clinical efficacy and safety between generic and original antiplatelet therapy has not been thoroughly evaluated. The aim of this study was to evaluate the real-world clinical equivalence of 2 oral formulation of antiplatelet drugs, Generic and Brand-Name Acetylsalicylic acid and Clopidogrel, used in patients with Peripheral Artery Disease (PAD) undergoing Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA).

Subjects and Methods: Between June 2013 and September 2014, a total of 222 patients from 2 participating hospitals in Greece, with obstructive lesions of the femoro-popliteal and below-the-knee arteries, that underwent Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) with balloon or /and stent implantation and completed 1 year of clinical follow-up were enrolled in this study. Patients were divided into the following 2 groups based on treatment strategy after the PTA, Generic antiplatelet drug group (test formulation, n=84) or Brand-Name Antiplatelet drug group (reference formulation, n=138). The incidences of major adverse event such as early occlusions, restenosis, loss of primary patency and target lesion reintervention (TLR) in the final analysis, were retrospectively reviewed in both therapeutic groups.

Results: The baseline demographic and procedural characteristics were not significantly different between two treatment groups. Primary patency of the target lesion at follow – up time points (1, 3, 6, and 12 month), was 95.2% (p=0,918) in 1 month, 94.0% (p=0,779) in 3 months, 91,7% (p=0,613) in 6 months, and 92,9% (p=0,681) in 12 months in Generic antiplatelet drug group (test formulation, n=84) vs. 94.9% in 1 month, 94.9% in 3 months, 93,5% in 6 months, and 91,3% in 12 months time points in Brand-Name Antiplatelet drug group (reference formulation, n=138). The target lesion reintervention (TLR) at follow – up time points, 2.4% (p = 0.069) at 1st, 3rd, 6th and 12 months in Generic antiplatelet drug group (test formulation, n=84) vs. 0.0% (p = 0.069) at 1st month and 0.7% (p = 0.300) at 3rd, 6th and 12 months in Brand-Name Antiplatelet drug group (reference formulation, n=138).

Conclusion: In this study, the 2 Antiplatelet Drug groups, Generic and Brand-Name Acetylsalicylic acid and Clopidogrel, showed similar rates regards to short- and long-

term outcomes of endovascular revascularization, and there was no significant difference in major adverse events in both treatment groups. However, additional prospective randomized studies with pharmacodynamics and platelet reactivity in “real-world” patient are needed to conclude whether generic antiplatelet drugs may replace original antiplatelet drugs.

Key Words: Antiplatelet drugs, Generic drugs, Original drugs, Bioequivalence, Peripheral Artery Disease (PAD), Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται την αξιολόγηση της κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ των γενόσημων και πρότυπων αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ), που υποβλήθηκαν σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική αρτηριών κάτω άκρων (percutaneous transluminal angioplasty - PTA). Η Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) ή Peripheral arterial disease (PAD) ή Peripheral arterial obstructive disease (PAOD), ορίζεται ως μερική στένωση ή πλήρης απόφραξη μιας ή περισσότερων αρτηριών των κάτω άκρων²⁻⁴. Είναι μια από τις τρεις βασικές εκδηλώσεις της αρτηριοσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος, νόσος καρωτιδικού διχασμού και περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων). Προσβάλλει συνήθως μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες οδηγώντας σε μειωμένη αιμάτωση και ισχαιμία της καρδιάς, του εγκεφάλου, των νεφρών και των κάτω άκρων. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΠΑΑ είναι η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο διαβήτης²⁻⁴. Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία φλεγμονώδη νόσο, που κατά κύριο λόγο συνίσταται στη συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα¹. Θεωρείται η πρώτη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ΗΠΑ, Ευρώπη και σε πολλές χώρες της Ασίας¹. Εκτιμάται ότι προσβάλλει 7,4 εκατομμύρια ασθενείς ηλικίας άνω των 60 στις ΗΠΑ⁵. Η επίπτωση της ΠΑΑ αυξάνει με την ηλικία και κυμαίνεται από 1% σε ηλικία <50 ετών έως και >10% σε ηλικία >70 ετών²⁻⁴. Στα αρχικά στάδια της νόσου συνήθως είναι κλινικά σιωπηλή και εκδηλώνεται με διαλείπουσα χωλότητα με διαλείπον άλγος κυρίως στις γαστροκνημίες που εντείνεται με την κόπωση και υφίεται με την χαλάρωση των μυών, όταν ο βαθμός αρτηριακής στένωσης ανέρθει στο >50% του αγγειακού αυλού⁴. Η φυσική πορεία της νόσου είναι η σταδιακή επιδείνωση της ισχαιμίας και ένα ποσοστό των 5-10% των ασθενών με ΠΑΑ θα μεταπέσει σε κρίσιμη ισχαιμία με τελική έκβαση τον ακρωτηριασμό του άκρου έως και 40% και θνησιμότητα έως και 25% των περιπτώσεων ετησίως^{3,4}. Η εκδήλωση της ΠΑΑ συνηγορεί υπέρ της γενικευμένης αθηρωμάτωσης του κυκλοφορικού συστήματος και συνυπάρχει με στεφανιαία νόσο ή/και ενδοκράνια αρτηριοσκλήρυνση σε ποσοστό έως και 50%³. Η κλινική σταδιοποίηση υπαγορεύει την θεραπευτική προσέγγιση και προκαθορίζει την πρόγνωση του ασθενούς και του πάσχοντος σκέλους. Η θεραπεία την περιφερικής αγγειοπάθειας των κάτω άκρων χωρίζεται σε συντηρητική και επεμβατική. Η συντηρητική περιλαμβάνει την αλλαγή

τρόπου ζωής, δηλαδή την διακοπή καπνίσματος, την ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας, και άλλων παραγόντων κινδύνου. Οι επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την χειρουργική και την ενδοαγγειακή αποκατάσταση της βατότητας των αγγείων. Η θεραπευτική προσέγγιση θα εξαρτηθεί από πολλούς παράγοντες, σημαντικότεροι των οποίων είναι το κλινικό στάδιο της νόσου, ο εντοπισμός την βλάβης/ων και ο βαθμός της στένωσης. Στον τομέα της ενδοαγγειακής αποκατάστασης, η σωστή επιλογή των ασθενών και η τεχνική αριστεία παραμένουν κρίσιμοι καθοριστικοί παράγοντες των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων αλλά η εφαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου με την χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την αγγειοπλαστική αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη των αποτελεσμάτων αυτών⁴⁻⁷. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες που διαπραγματευτήκαν τελευταίες δεκαετίες σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου για αθηρωματική νόσο. Η αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι δυνατόν να τροποποιήσει όλες τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες στις οποίες αυτά συμμετέχουν. Το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων εξαρτάται από μια αλληλουχία σταδίων που καθορίζουν την τελική ποσότητα του παραγόμενου ενεργού μεταβολίτη και η χορήγηση τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή αφού θα πρέπει να διατηρηθεί μια κρίσιμη και λεπτή ισορροπία μεταξύ της αντιθρομβωτικής δράσης τους και του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Διακυμάνσεις ως προς την απόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή δράση τους καθώς και οι παράγοντες που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου αποκτούν σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς γενόσημες μορφές είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμες. Τα γενόσημα φάρμακα είναι φάρμακα παρόμοια με φάρμακα στα οποία ήδη έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και περιέχουν ίδια ποσότητα δραστικών ουσιών με το φάρμακο αναφοράς (πρωτότυπο). Παρασκευάζονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που ισχύουν για όλα τα φάρμακα. Το κόστος των συνταγογραφούμενων φαρμάκων σε καιρούς οικονομικής δυσχέρειας μπορεί να είναι απαγορευτικό. Η οικονομική κρίση πλήττει όλο και περισσότερο τα πιο ευάλωτα κοινωνικά στρώματα και για τον λόγο αυτό, είσοδος των γνώσιμων φαρμάκων, τα οποία πωλούνται σε σημαντικά χαμηλότερες τιμές από ότι τα πρωτόπα φάρμακα στην αγορά φαρμάκων, μπορεί να επιφέρει εξοικονόμηση σημαντικών κεφαλαίων τόσο στους καταναλωτές αλλά και στα εθνικά συστήματα υγείας.

1.1 Δομή Εργασίας

Γενικό μέρος

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας, γίνεται εισαγωγή στην έννοια της περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΑ), τη διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική αρτηριών κάτω άκρων (ΡΤΑ) και στα γενόσημα και πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας περιγράφεται η διαδικασία της διαδερμικής αγγειοπλαστικής αρτηριών κάτω άκρων (ΡΤΑ), τα γενικά χαρακτηριστικά των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και τα γενόσημων εκδοχών τους, τα επιδημιολογικά στοιχεία και η σχετική διεθνής εμπειρία αναφορικά με το θέμα με βάση την βιβλιογραφία .

Ειδικό μέρος

Το πρώτο κεφάλαιο περιλαμβάνει τον σκοπό της μελέτης, τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού στην μελέτη και παραμέτρους υπό μελέτη.

Στο δεύτερο κεφάλαιο πραγματοποιείται η περιγραφή της πρωτογενούς έρευνας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της εργασίας. Παρουσιάζεται ο σκοπός της έρευνας, γίνεται καθορισμός του προβλήματος και της ερευνητικής στρατηγικής που ακολουθήθηκε.

Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται ο τρόπος που αναπτύχθηκε, περιορισμοί που υπάρχουν και τέλος τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Στο τελευταίο κεφάλαιο, υπάρχουν τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την προηγηθείσα ανάλυση και η αντιπαραβολή των ευρημάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ

1.1 Ορισμοί

Ως Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) (peripheral arterial disease – PAD, ή peripheral arterial obstructive disease – PAOD) ορίζεται η μερική στένωση ή πλήρη απόφραξη μιας ή περισσότερων αρτηριών των κάτω άκρων²⁻⁴. Είναι μια από τις τρεις βασικές εκδηλώσεις της αρτηριοσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος, καρωτιδική νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων). Προσβάλλει συνήθως τις μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες οδηγώντας σε μειωμένη αιμάτωση και ισχαιμία της καρδιάς, του εγκεφάλου, των νεφρών και των κάτω άκρων. Στα αρχικά στάδια της νόσου συνήθως είναι κλινικά σιωπηλή και εκδηλώνεται με διαλείπουσα χωλότητα με διαλείπων άλγος κυρίως στις γαστροκνημίες που εντείνεται με την κόπωση και υφίεται με την χαλάρωση των μυών, όταν ο βαθμός αρτηριακής στένωσης ανέρθει στο >50%⁴. Εάν η νόσος εξελιχθεί, μεταπίπτει σε βαριά διαλείπουσα χωλότητα με τελικό στάδιο την κρίσιμη ισχαιμία (Critical Limb Ischemia, CLI), όπου κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι το άλγος αναπαύσεως ή/και γάγγραινα⁷⁻¹¹. Η εκδήλωση της ΠΑΑ συνηγορεί υπέρ της γενικευμένης αθηρωμάτωσης του κυκλοφορικού συστήματος και συνυπάρχει με στεφανιαία νόσο ή/και ενδοκράνια αρτηριοσκλήρυνση σε ποσοστό έως και 50%³.

1.2 Επιδημιολογία

Η αθηρωμάτωση αποτελεί την πρώτη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και σε πολλές χώρες της Ασίας σε ποσοστό παγκοσμίως 28.7%. Έχει υπολογιστεί ότι ασθενείς άνω των 60 ετών με ιστορικό ενός καρδιαγγειακού συμβάματος, έχουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής κατά 7,7 έτη. Καθώς παγκοσμίως το 70 με 80% των ασθενών που πάσχουν από περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια είναι ασυμπτωματικοί, η νόσος υποδιαγιγνώσκεται¹²⁻¹⁵. Παρά τις διαγνωστικές δυσκολίες, υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη πάσχουν από ΠΑΑ των κάτω άκρων, ενώ η ετήσια επίπτωση έχει υπολογιστεί περί το 2.5% σε ανθρώπους ηλικίας 40-59 ετών και περίπου 20% σε άτομα άνω των 70 ετών. Ο επιπολασμός της ΠΑΑ στις ηλικίες άνω των 70 ετών, υπολογίζεται περίπου στο 7%¹⁶⁻¹⁹. Η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια είναι δείκτης συστηματικής πολυεστιακής αθηροσκληρυντικής νόσου καθώς οι πάσχοντες

έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο να πεθάνουν από ένα μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ενώ ο συνολικός κίνδυνος θνησιμότητας είναι διπλάσιος ή και τριπλάσιος από αυτούς που δεν πάσχουν^{20,21}. Οι μισοί ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων πάσχουν από αγγειοπάθεια κεντρικών αγγείων (στεφανιαία, εγκεφαλικά, τραχηλικά), επομένως αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται ως παναγγειοπαθείς²²⁻²⁵. Η χρόνια κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων, το τελικό στάδιο της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, έχει επίπτωση (ΗΠΑ και Ευρώπη) 500 έως 1000 νέους ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος. Οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρων που πραγματοποιούνται ετησίως υπολογίζονται σε 220.000 έως και 240.000, με συνολικό κόστος αντιμετώπισης 20.000.000.000 δολάρια το χρόνο. 25% των ασθενών με χρόνια κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων θα αποβιώσει στους πρώτους 6 μήνες από την εμφάνισή της ενώ 25% θα υποστεί ακρωτηριασμό εντός του πρώτου έτους. Συνολικά, μετά από δύο έτη, το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με μείζονα ακρωτηριασμό φθάνει το 35%, ενώ στην πενταετία το ποσοστό θνησιμότητας υπολογίζεται περίπου στο 50%, κυρίως λόγω της βαρύτητας της διάχυτης αγγειακής νόσου²⁶⁻²⁸.

1.3 Κλινική σημειολογία

Η χαρακτηριστική συμπτωματολογία της PAD είναι η διαλείπουσα χωλότητα (intermittent claudication – IC), η οποία εμφανίζεται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο της νόσου καθώς στα αρχικά στάδια η νόσος είναι σιωπηρή. Η διαλείπουσα χωλότητα (IC), ορίζεται ως το άλγος που εμφανίζεται κατά την κίνηση μιας ομάδας μυών και παύει σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από την ανάπαυσή τους. Αυτό το άλγος αναγκάζει τον ασθενή να διακόψει εντελώς την μυϊκή προσπάθεια για μικρό χρονικό διάστημα και να συνεχίσει μέχρι το άλγος να επανεμφανιστεί. Οι χαρακτήρες του άλγους είναι τυπικοί (συσφικτικό, διαξιφιστικό ή σπαστικό άλγος) ή άτυποι (αιμωδίες δαχτύλων, αδυναμία ή εύκολη κόπωση). Η ταχύτητα της εμφάνισης και η ένταση του άλγους είναι ανάλογες με την ταχύτητα και την ένταση της βάρδισης. Η εντόπιση του άλγους σχεδόν πάντοτε αντανακλά στο επίπεδο της αρτηριακής βλάβης. Συχνά συνυπάρχουν δερματικές αλλοιώσεις προσβεβλημένης περιοχής, ελαττωμένες σφίξεις και φυσημάτα, λόγω ελαττωμένης κυκλοφορίας αίματος. Η εξέλιξη της νόσου οδηγεί στην κρίσιμη ισχαιμία όπου ο ασθενής παρουσιάζει άλγος ανάπαυσης ή/και

γάγγραινα του πάσχοντος μέλους. Η κρίσιμη ισχαιμία, αν μείνει χωρίς αντιμετώπιση, απειλεί την βιωσιμότητα του πάσχοντος άκρου και ενδέχεται να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό. Με βάση τα παραπάνω χαρακτηριστικά, η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων ταξινομείται, με δύο συστήματα, κατά Rutherford και κατά Fontaine, όπως αναφέρονται αναλυτικά στον Πίνακα 1 και 2.¹⁵

Πίνακας 1. Κλινικά στάδια κατά Fontaine

Στάδιο κατά Fontaine	Ορισμός
I	Ασυμπτωματικός ασθενής
II a	Διαλείπουσα χωλότητα > 200 m
II b	Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m
III	Ισχαιμικό άλγος ηρεμίας
IV	Απώλεια ιστού-ισχαιμικά έλκη-γάγγραινα

Πηγή: Rutherford's Vascular Surgery, 8th edition.

Πίνακας 2. Κλινικά στάδια κατά Rutherford

Στάδιο κατά Rutherford	Ορισμός
0	Ασυμπτωματικός ασθενής
1	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα
2	Μέτρια διαλείπουσα χωλότητα
3	Σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα
4	Ισχαιμικό άλγος ηρεμίας
5	Ήπια απώλεια ιστού
6	Σοβαρή απώλεια ιστού

Πηγή: Rutherford's Vascular Surgery, 8th edition.

1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων στηρίζεται κατά κύριο λόγο στη σωστή λήψη του ατομικού κλινικού ιστορικού του ασθενή, σε συνδυασμό με την ενδελεχή και ολοκληρωμένη φυσική εξέταση του αγγειακού συστήματος. Οι μη επεμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες και τεχνικές περιλαμβάνουν τον έλεγχο παρουσίας διαλείπουσας χωλότητας με άσκηση επί κυλιόμενου τάπητος, την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη με τη χρήση Doppler, σε ηρεμία και μετά από ελεγχόμενη άσκηση σε κυλιόμενο διάδρομο και την τμηματική μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης του άκρου. Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-Brachial Index - ABI) θεωρείται φυσιολογικός όταν η τιμή του υπερβαίνει το 0,95. Ψευδώς υψηλές τιμές του καταμετρούνται όταν τα περιφερικά αγγεία είναι μη συμπίεσιμα λόγω αποτιτανώσεων καθώς και σε ένα 10% των ασθενών που παρουσιάζουν κληρονομική απουσία ψηλαφητών σφίξεων της ραχιαίας του ποδός αρτηρίας. Εκτός των ανωτέρω, οι εργαστηριακές εξετάσεις όπως σάκχαρο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c, κρεατινίνη, ουρία, ηλεκτρολύτες, λιπιδαιμικό προφίλ κλπ., παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην διάγνωση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων^{29,30}. Οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές, που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΠΑΑ των κάτω άκρων, περιλαμβάνουν μη επεμβατικές και επεμβατικές μεθόδους. Στις μη επεμβατικές μεθόδους ανήκουν το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, η αγγειογραφία με τη χρήση αξονικού τομογράφου (CTA) και η αγγειογραφία με τη χρήση μαγνητικού τομογράφου (MRA). Επεμβατική μέθοδος, είναι η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography - DSA). Η DSA θεωρείται ως η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος και μπορεί να συνδυαστεί με διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA) σε ίδιο χρόνο³¹.

1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (PAD) των κάτω άκρων περιλαμβάνει μη επεμβατικές και επεμβατικές μεθόδους³²⁻³⁴.

1.5.1. Μη επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι

Η συντηρητική αντιμετώπιση έχει ως κύριο στόχο την ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου και περιλαμβάνει στις γενικές γραμμές, την αλλαγή τρόπου ζωής, την διακοπή καπνίσματος, το καθημερινό πρόγραμμα βάρδιας, την ρυθμίσει του γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού προφίλ και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ³⁵. Φαρμακευτικές ουσίες, όπως οι σιλοσταζόλη, ναφτιδροφουρύλη, πεντοξυφυλλίνη, βουφλομεδίλη κ.α. έχει αποδειχθεί πως αυξάνουν σημαντικά την απόσταση βάρδιας σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα (IC) ³⁶⁻⁴⁴.

1.5.2. Επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι

Οι επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν δύο μεγάλες κατηγορίες: την χειρουργική και την διαδερμική ενδαγγειακή αποκατάσταση (PTA). Η επιλογή της μεθόδου, εξαρτάται από την κλινική και γενική κατάσταση του ασθενή, την ανατομική θέση, τον βαθμό (απόφραξη ή στένωση) και την έκταση (επιμήκης ή βραχεία, μονήρης ή πολυεπίπεδη) της αγγειακής βλάβης. Η χειρουργική μέθοδος αποκατάστασης περιλαμβάνει: την θρομβοενδαρτηρεκτομή, την αρτηριακή παράκαμψη (by-pass) και τον πρωτογενή ακρωτηριασμό. Ο ακρωτηριασμός αποτελεί την τελευταία επιλογή, όταν πρέπει να σωθεί η ζωή του ασθενούς ^{45,46}.

1.5.2.1. Διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Angioplasty - PTA)

Η πρώτη περιγραφή ενδαγγειακής αντιμετώπισης της αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, έγινε το 1964 από τους Dotter and Judkins, οι οποίοι εφάρμοσαν την τεχνική της διαδερμικής ενδαγγειακής αγγειοπλαστικής (Percutaneous Transluminal Angioplasty ή PTA) στον μηροϊγνυακό άξονα ⁴⁷. Από τότε άνοιξε ένα καινούργιο κεφάλαιο στην αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών. Η PTA είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης αρτηριακών παθήσεων χωρίς ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης. Περιλαμβάνει την διάνοιξη του στενωμένου ή/και αποφραγμένου αγγείου με τη χρήση αεροθαλάμων (balloons) ή/και μεταλλικών ενδοπροθέσεων (stents). Η αρτηριακή πρόσβαση γίνεται συνήθως με παρακέντηση της μηριαίας αρτηρίας, με την τεχνική Seldinger ⁴⁸. Πριν την παρακέντηση, η περιοχή αναισθητοποιείται τοπικά. Με τη χρήση διαφόρων τύπων οδηγών συρμάτων και καθετήρων, γίνεται προσπάθεια προσπέλασης αρτηριακής βλάβης. Αφού προσπελαστεί, γίνεται προσπάθεια αποκατάστασης της βατότητας του ενδαγγειακού αυλού. Η σύγχρονη αντιμετώπιση

της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας περιλαμβάνει σαφείς ενδείξεις τόσο για τη χειρουργική όσο και για την διαδερμική ενδοαγγειακή αποκατάσταση.

Παράγοντες που σχετίζονται με καλό αποτέλεσμα αγγειοπλαστικής είναι η μή υπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, οι μικρού μήκους εγγύς στενώσεις, η καλή απορροή (run-off) του αγγείου, η απουσία υπολειμματικής στένωσης μετά την αγγειοπλαστική καθώς και τα πρώιμα κλινικά στάδια της νόσου. Οι πιο δύσκολες είναι οι έκκεντρες και μεγάλου μήκους στενώσεις, καθώς και οι αποφράξεις. Η τεχνική επιτυχία της μεθόδου για τον μηροϊγνυακό άξονα κυμαίνεται από 80%-90%⁴⁹. Τα ποσοστά πρωτογενούς βατότητας φθάνουν το 60% στον ένα χρόνο και σε κάποιες σειρές ασθενών το 40-50% στα πέντε χρόνια⁵⁰.

1.5.2.2 Επιπλοκές των διαδερμικών ενδαγγειακών μεθόδων επαναγγείωσης

Επιπλοκές που σχετίζονται με την διαδερμικά ενδαγγειακή αποκατάσταση (PTA) ταξινομούνται σε μείζονες και ελάσσονες, πρώιμες και όψιμες. Επιπλοκές κατά την διάρκεια της διαδερμικά ενδαγγειακή αποκατάσταση ανέρχονται στο 10,5% (μείζονες 5,5%, ελάσσονες 4,5%). Συχνότερη επιπλοκή είναι η θρόμβωση του αγγείου (1-4%) λόγω διαχωρισμού, κακής, σπασμού ή περιφερικής εμβολής. Οι επιπλοκές που συσχετίζονται με το σημείο παρακέντησης (0,2-2%) είναι: η αιμορραγία, το αιμάτωμα, η περιφερική εμβολή, ο διαχωρισμός, η θρόμβωση, το ψευδανεύρυσμα και η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία. Άλλες, πιο σπάνιες επιπλοκές, είναι δημιουργία αποστήματος, λεμφοκήλης και τραυματισμός του μηριαίου νεύρου. Οι περισσότερες από τις επιπλοκές αυτές, αντιμετωπίζονται άμεσα, χωρίς την ανάγκη χειρουργείου⁵¹⁻⁵⁴. Από τις επιπλοκές αγγειοπλαστικής, το μεγαλύτερο πρόβλημα θεωρείται η επαναστένωση. Με τον όρο κλινική επαναστένωση περιγράφεται η υποτροπή, μετά από μια επιτυχημένη ενδοαγγειακή επέμβαση, των κλινικών συμπτωμάτων της ισχαιμίας του άκρου^{55,56}. Με τον όρο ιστολογική επαναστένωση περιγράφεται η απώλεια εύρους του αρτηριακού αυλού ως αντίδραση του αγγείου στον μηχανικό τραυματισμό του κατά την ενδοαγγειακή αγγειοπλαστική. Αυτή η ιστολογική επαναστένωση μπορεί να γίνει είτε πρώιμα (early lumen loss), είτε όψιμα (late lumen loss). Άλλοι ορισμοί της επαναστένωσης βασίζονται σε μορφολογικά αγγειογραφικά κριτήρια ποσοτικοποίησης. Με βάση την αγγειογραφία, η δυαδική επαναστένωση (binary restenosis) ορίζεται ως αγγειογραφική στένωση του αυλού μεγαλύτερη του 50% (>50%)⁵⁷. Η απώλεια του εύρους του αυλού του αγγείου συμβαίνει εντός των

πρώτων μηνών ύστερα από την ενδαγγειακή αποκατάσταση και μπορεί να χωριστεί χρονικά στην πρώιμη και όψιμη επαναστένωση. Η πρώιμη επαναστένωση συσχετίζεται με το φαινόμενο της ελαστικής επαναφοράς (elastic recoil) και της θρόμβωσης (early acute thrombosis) τμήματος του αγγείου κατά την αγγειοπλαστική, ενώ η όψιμη επαναστένωση, με τα φαινόμενα της ενδοθηλιακής υπερπλασίας (neointimal hyperplasia) και της αρνητικής αναδιοργάνωσης του αγγείου (negative vessel remodeling)⁵⁷. Η ελαστική επαναφορά (elastic recoil) του διανοιγμένου αυλού του αγγείου αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό πρώιμης επαναστένωσης. Η ελαστική επαναφορά οφείλεται στις ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος μετά την αγγειοπλαστική και έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την ελάττωση του εύρους του αυλού κατά το 34%. Χρονικά πραγματοποιείται μέσα στα πρώτα 15 λεπτά από την αγγειοπλαστική⁵⁸. Η λύση στο πρόβλημα της ελαστικής επαναφοράς είναι η τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης (stent). Τα τοιχώματα του stent συγκρατούν τις δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς του αγγείου αν και μελέτες έχουν δείξει ότι το τελικό εύρος του αυλού υπολείπεται κατά περίπου 60% της μέγιστης διαμέτρου που θα μπορούσε να επιτευχθεί, λόγω της μη ικανοποιητικής έκπτυξης της μεταλλικής ενδοπρόθεσης στο αρτηριακό τοίχωμα και της ελαστικής επαναφοράς. Η τοποθέτηση όμως ενός stent ενέχει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου αφού αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο μίας οξείας θρόμβωσης και επομένως και επαναπόφραξης του αρτηριακού τμήματος που υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική, καθώς και τον κίνδυνο μιας καθυστερημένης οξείας θρόμβωσης (late acute thrombosis). Για την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων συνιστάται πάντα οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή αποκατάσταση με τοποθέτηση stent (PTA with stenting), να τεθούν μετεγχειρητικά σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τουλάχιστον για έξη εβδομάδες και σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εφ' όρου ζωής^{59,60}.

2. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Με βασική λειτουργία, την αναστολή ενεργοποίησης και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι δυνατόν να τροποποιήσουν όλες τις παθοφυσιολογικές λειτουργίες στις οποίες τα αιμοπετάλια εμπλέκονται. Πολλές μελέτες που διαπραγματεύτηκαν τελευταίες δεκαετίες έχουν αποδείξει την κλινική τους αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Η χορήγηση τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή με στόχο να διατηρηθεί η λεπτή ισορροπία μεταξύ της αντιθρομβωτικής

δράσης τους και του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Η PAD, εκτός από τις τοπικές εκδηλώσεις που κυρίως αφορούν στην αιμάτωση των κάτω άκρων, θεωρείται ισοδύναμο της CAD (coronary artery disease) και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για AMI (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) και ΑΕΕ (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και εν γένει αγγειακό θάνατο. Η αθηροθρόμβωση θεωρείται συστηματική νόσος και προσβάλλει πολύ συχνά περισσότερες από ένα αγγειακό στέλεχος. Στην περίπτωση της PAD είναι πολύ συχνή η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Η αντιθρομβωτική αγωγή στην PAD αποσκοπεί κυρίως στη μείωση της πιθανότητας για κάποιο νέο αγγειακό επεισόδιο, όπως AMI και ΑΕΕ, και κατά δεύτερο λόγο στη βελτίωση και την αποφυγή επιπλοκών από την περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία. Επιπρόσθετα όμως υπάρχουν πολλοί ασθενείς οι οποίοι χρειάζεται να αντιμετωπισθούν επεμβατικά (είτε με ανοικτή χειρουργική επέμβαση, είτε με ενδαγγειακή παρέμβαση), για κάποιο πρόβλημα στην περιφερική κυκλοφορία και οι οποίοι χρειάζονται τροποποιημένη αντιθρομβωτική αγωγή για κάποιο μικρό ή μεγάλο διάστημα μετά την επεμβατική αντιμετώπιση, με σκοπό τη διατήρηση της βατότητας της παρέμβασης, αλλά και την αποφυγή της επαναστένωσης και της υποτροπής. Στην PAD χρησιμοποιείται κυρίως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθώς αυτή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την πιθανότητα για νέα καρδιαγγειακά συμβάντα, αλλά και συμβάλει στη διατήρηση της βατότητας των αγγειακών παρεμβάσεων τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα. Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα (μελέτη CAPRIE) ¹⁰⁶, φαίνεται ότι, ιδιαίτερα στην PAD, η κλοπιδογρέλη υπερτερεί της ασπιρίνης ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς. Ιδιαίτερη πάντως ανησυχία προκαλούν οι αυξανόμενες ενδείξεις για ύπαρξη αντίστασης και στα δύο προαναφερθέντα φάρμακα σε σημαντικό αριθμό ασθενών με PAD. Σε ασθενείς με συμπτωματική PAD συνιστάται δια βίου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (100 mg/day) ή κλοπιδογρέλη (75mg/day), τόσο σε ασθενείς με χρόνιες κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας ή εγκεφαλικής νόσου, όσο και σε εκείνους χωρίς παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις ⁶¹. Ασθενείς με PAD που υποβάλλονται σε ενδαγγειακές παρεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, θα πρέπει να χορηγείται ασπιρίνη προ και μετά τις επεμβάσεις, με σκοπό τη μείωση των περιεγχειρητικών θρομβώσεων και την αύξηση της βατότητας των παρεμβάσεων αυτών ⁶². Δεν έχει τεκμηριωθεί προς το παρόν η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία ⁶³. Όμως η ανωτέρω πρακτική

χρησιμοποιείται ήδη ευρέως σε διεθνή κλίμακα με βάση τις αντίστοιχες μελέτες για τις παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία ⁶³. Σε μερικές μελέτες έχει αποδειχτεί ότι διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών της GPIIb/IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα και τη βατότητα των μοσχευμάτων ⁶⁴. Όμως δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή δόσης εφόδου με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο κατά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία ⁶⁵. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης, αν και χρησιμοποιείται ευρέως στις ενδαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία, καθώς και η διεγχειρητική χορήγηση ανταγωνιστών του GPIIb/ IIIa κατά τη διάρκεια των ενδαγγειακών επεμβάσεων στα περιφερικά αγγεία απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση.

2.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) απορροφάται ταχέως από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα φθάνει στο μέγιστο 30-40 min μετά την πρόσληψη και η αντιαιμοπεταλιακή της δράση είναι έκδηλη 1h μετά την πρόσληψη. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στο αίμα είναι μικρός (15-30 min) εξαιτίας της ταχείας υδρόλυσής του από εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου, του ήπατος και του αίματος ⁶⁶. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση ασπιρίνης σε ασθενείς με αθηροθρόμβωση (75 με 325 mg) είναι 3 με 10 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την ελάχιστη δόση που απαιτείται για την πλήρη αναστολή του ένζυμου κυκλοξυγονάση-1, COX-1 (20 με 30 mg). Ο κύριος μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης, στις δόσεις που χορηγείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αφορά τη μη αναστρέψιμη αναστολή της COX-1 με ακετυλίωση της υδροξυλομάδας της σερίνης-529 του καταλυτικού της κέντρου ⁶⁷. Αυτό οδηγεί στην αναστολή της δέσμευσης του αραχιδονικού οξέος στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου, με αποτέλεσμα την αναστολή σχηματισμού του TxA2 και συνεπώς την αναστολή ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων διαμέσου των TP υποδοχέων. Για την αποτελεσματική αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη είναι απαραίτητο να ανασταλεί η παραγωγή TxA2 σε ποσοστό >90%. Στους περισσότερους ασθενείς η δόση της ασπιρίνης που απαιτείται για την επίτευξη του παραπάνω στόχου είναι ως και 30 mg ημερησίως, ενώ δεν παρατηρείται μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης εάν η δόση της αυξηθεί περισσότερο από 80-

100 mg ημερησίως ^{68,69}. Η ασπιρίνη σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει το ένζυμο κυκλοξυγονάση-2 (COX-2) με αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιφλεγμονώδους δράσης. Επίσης, σε υψηλές συγκεντρώσεις δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπου αναστέλλει κυρίως την COX-1 και σε μικρότερο βαθμό την COX-2 προκαλώντας ελάττωση της σύνθεσης της PGI₂, η οποία έχει σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση, αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από πολλούς διεγέρτες των αιμοπεταλίων (θρομβίνη, κολλαγόνο, ADP) ⁷⁰. Όταν τα αιμοπετάλια εκτεθούν στην ασπιρίνη, η COX-1 απενεργοποιείται και παραμένει ανενεργή καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή 7 έως 10 μέρες αφού τα κύτταρα αυτά είναι απύρνα και αδυνατούν να συνθέσουν νέα ενεργό COX-1. Για το λόγο αυτό η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση ασπιρίνης επέρχεται μόνο με την παραγωγή από το μυελό των οστών νέων αιμοπεταλίων. Περίπου 10% των αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας ανανεώνονται κάθε 24ωρο, και επομένως έως και το 30% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων είναι δυνατό να εμφανίζουν ενεργό COX-1 και φυσιολογική παραγωγή TxA₂ μετά από 48ωρη διακοπή της χορήγησης της ασπιρίνης ⁷¹⁻⁷³. Η ασπιρίνη σε μικρές δόσεις δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία και δεν επηρεάζει την αντιϋπερτασική δράση των διουρητικών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Αντίθετα, η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης μειώνεται όταν συγχρηγείται με ουσίες που αναστέλλουν την COX-1. Εκτός από την αντιθρομβωτική και την αντιφλεγμονώδη δράση της, η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ⁷⁴.

2.2 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη ανήκει στην οικογένεια των θειενοπυριδινών. Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προ-φάρμακο που μετά τη χορήγησή της απορροφάται στο έντερο ⁷⁵. Μετά την απορρόφησή της, η κλοπιδογρέλη μετατρέπεται στο ήπαρ στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της με τη δράση διαφόρων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 ⁷⁶. Μέγιστα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη στο αίμα παρατηρούνται εντός 1 h από τη χορήγηση 600 mg κλοπιδογρέλης από το στόμα. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 85% της κλοπιδογρέλης που απορροφάται, υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου και του πλάσματος προς το σχηματισμό του αδρανούς μεταβολίτη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού μεταβολίτη ύστερα από μεμονωμένη ή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση κλοπιδογρέλης είναι 8 h ⁷⁷. Ο ενεργός μεταβολίτης της

κλοπιδογρέλης είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός μη αντιστρεπτός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ ο οποίος σχηματίζει δισουλφιδικούς δεσμούς με κατάλοιπα σερίνης του μορίου του υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μη αναστρέψιμη αναστολή της σύνδεσης του ADP στο συγκεκριμένο υποδοχέα^{76,78}. Η αναστολή της πρόσδεσης του ADP στον υποδοχέα P2Y₁₂ από το μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του c-AMP στο κυτόπλασμα των αιμοπεταλίων, η οποία μεταξύ των άλλων επάγει τη φωσφορυλίωση της αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεΐνης VASP (Vasodilator Stimulated Phosphoprotein), με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων GPIIb/IIIa και συνεπώς την παρεμπόδιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων⁷⁹. Η μέγιστη ανασταλτική δράση της κλοπιδογρέλης επιτυγχάνεται σε 24 h μετά από χορήγηση 75 mg, σε 6 h μετά από χορήγηση 300 mg και σε 2 h μετά από δόση φόρτισης 600 mg. Με δεδομένο ότι το 10% των αιμοπεταλίων του αίματος ανανεώνεται καθημερινά, σε 5 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της κλοπιδογρέλης το 50% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων θα είναι πλήρως λειτουργικά και ικανά να εξασφαλίσουν αποτελεσματική αιμόσταση⁸⁰. Η απόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης εμφανίζει μεγάλη διακύμανση και αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως είναι οι διαταραχές της μεταβολικής της ενεργοποίησης, οι οποίες επηρεάζουν την τελική συγκέντρωση του παραγόμενου ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα και επομένως την ταχύτητα και το βαθμό της αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων^{81,82}. Επίσης, παράγοντες που επηρεάζουν τη συγγένεια της κλοπιδογρέλης με τον υποδοχέα P2Y₁₂ στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων μπορούν να τροποποιήσουν τη δράση της.

2.3 Γενόσημα και πρωτότυπα φάρμακα

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση γενόσημων φαρμάκων αυξάνεται σταθερά ανά τον κόσμο και ένας από τους λόγους είναι και η οικονομικής πίεσης που ασκείται για την μείωση του προϋπολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης^{83,84}. Επίσης, έχει γίνει μεγάλη συζήτηση τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά την χρήση γενόσημων φαρμάκων. Οι αντιδράσεις υπήρχαν από όλους τους συμμετέχοντες στον « κύκλο ζωής » ενός γενόσημου φάρμακου, από τον ασθενή και τον ιατρό μέχρι τον φαρμακοποιό και φαρμακοβιομήχανο, από την γενικευμένη δυσπιστία έως την πλήρη αποδοχή των γενόσημων φαρμάκων⁹¹. Ακόμα και σήμερα αυτή η διαμάχη

συνεχίζεται και ο κλινικός ιατρός καλείται να δώσει απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα όσων αφορά την αποτελεσματικότητα των γενόσημων φαρμάκων. Τα φάρμακα, γενικώς, χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες: τα πρωτότυπα και τα γενόσημα ⁸⁵. Η πρώτη μορφή του γενόσημου φαρμάκου έχει κυκλοφορήσει από το 1920, ενώ τα γενόσημα ή αλλιώς τα μη πατενταρισμένα φάρμακα, έχουν ξεκινήσει την ευρεία κυκλοφορία τους από τα τέλη της δεκαετίας του '50. Το 50% της ποσότητας των φαρμάκων που διατίθεται στην Ευρώπη και το 23% στην Ελλάδα, είναι γενόσημα και στην χώρα μας σήμερα κυκλοφορούν 3.000 γενόσημα φάρμακα σε επίπεδο συσκευασίας και σε σύνολο περίπου 7.300 φαρμάκων ⁸⁷. Το κόστος των γενόσημων φαρμάκων είναι χαμηλότερο (20-80%) σε σύγκριση με τα πρωτότυπα, και αυτό για έναν πολύ απλό λόγο: η τελική τιμή των πρωτότυπων φαρμάκων επιβαρύνεται από την επιστημονική έρευνα, τις κλινικές μελέτες καθώς και από το κόστος προώθησης τους. Όπως δείχνει η διεθνής εμπειρία, η εξοικονόμηση πόρων θα μπορούσε να αυξηθεί σημαντικά μέσω της βελτίωσης των πρακτικών συνταγογράφησης και διανομής τους σε ανταγωνιστικές τιμές ⁸⁸. Επομένως, η χρήση γενόσημων φαρμάκων, αντί για τα πρωτότυπα φάρμακα, αποτελεί ένα μηχανισμό μείωσης των φαρμακευτικών δαπανών. Τα γενόσημα συμβάλλουν ουσιαστικά στην προστασία της δημόσιας υγείας, επιτυγχάνοντας, παράλληλα, εξοικονόμηση πόρων οι οποίοι μπορούν να διατεθούν επωφελέστερα στο κοινωνικό σύνολο. Στις ΗΠΑ, όταν ένα πρωτότυπο φάρμακο χάνει την πατέντα του, και παρά το γεγονός ότι μειώνεται πολύ η τιμή του, αντικαθίσταται από γενόσημα σε ποσοστό 90%. Ήδη, από τη δεκαετία του '80, σχεδόν όλες οι πολιτείες των Η.Π.Α. θέσπισαν νόμους ώστε να επιτρέπεται, και σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι υποχρεωτική, η αντικατάσταση με γενόσημο φάρμακο ⁸⁹. Το αντίστοιχο ποσοστό είναι 80% στον Καναδά, 75% στη Γερμανία, 70% στην Αγγλία, 50% στη Γαλλία κ.ο.κ. Αντίθετα απ' ό,τι θα περίμενε κανείς, στις χώρες με σοβαρά οικονομικά προβλήματα τα ποσοστά είναι μικρότερα. Στην Ισπανία και την Ιταλία είναι 40%, ενώ λίγο χαμηλότερα βρίσκεται η Ελλάδα. Δυστυχώς, τα οικονομικά προβλήματα της χώρας μας, έφεραν στην επιφάνεια τις δυσλειτουργίες της ελληνικής οικονομίας, σχεδόν σε όλους τους τομείς και δεν θα μπορούσαν να εξαιρεθούν τα φάρμακα. Ενώ λοιπόν, για οικονομικούς λόγους, η χρήση των γενόσημων υποστηρίζεται ολοένα και περισσότερο από τις κρατικές αρχές ⁹⁰, συχνά αντιμετωπίζεται με καχυποψία από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς ⁹¹. Τα γενόσημα φάρμακα συχνά αναφέρονται ως κατώτερα φάρμακα ⁹² και

αυτό θα μπορούσε να συμβαίνει λόγω έλλειψης γνώσης των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας ή ακόμη και της επιρροής των πολυεθνικών φαρμακευτικών εταιρειών^{91,93}.

2.3.1 Ορισμός Πρωτότυπου φαρμάκου

Πρωτότυπο ιδιοσκεύασμα είναι το προϊόν των φορέων που πραγματοποίησαν την έρευνα και εισήγαγαν διεθνώς τη δραστική ουσία στην θεραπευτική, καθώς και το ιδιοσκεύασμα που παρασκευάζεται από άλλους κατόπιν νομίμου εκχωρήσεως των σχετικών δικαιωμάτων από τους δικαιούχους (ΦΕΚ 380/2010).

2.3.2 Ορισμός Γενόσημου Φαρμάκου

Γενόσημο προϊόν είναι φαρμακευτικό προϊόν που έχει αναπτυχθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι ίδιο ή βιοϊσοδύναμο με ήδη εγκεκριμένο προϊόν (προϊόν αναφοράς/πρωτότυπο). Το γενόσημο προϊόν περιέχει την ίδια δραστική ουσία όπως το προϊόν αναφοράς, σε ίδια ποσότητα⁸⁷. Τα πρωτότυπα και τα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή (Οδηγία 2001/83/ΕΚ). Χορηγούνται στην ίδια δόση για τη θεραπεία της ίδιας ασθένειας και είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά. Κυκλοφορούν νόμιμα μετά τη λήξη της εικοσαετούς προστασίας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας (πατέντα) του πρωτότυπου φαρμάκου αναφοράς. Η δραστική ουσία ενός φαρμάκου είναι το συστατικό που του προσδίδει τη θεραπευτική του αποτελεσματικότητα. Ένα γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα διαφέρει από το πρωτότυπο μόνο στους παράγοντες μορφοποίησης (έκδοχα). Τα έκδοχα είναι αδρανή (χωρίς φαρμακολογική δράση) υλικά μορφοποίησης.

2.3.3 Διαφορές γενόσημων – πρωτότυπων φαρμάκων

Τα αδρανή συστατικά, όπως χρωστικές και αρωματικές ουσίες, υλικά πλήρωσεως και συνδετικά υλικά, μπορούν να διαφέρουν μεταξύ γενόσημων και πρωτοτύπων. Θεωρητικά, τα αδρανή αυτά συστατικά, δεν αλλάζουν την απόδοση του προϊόντος⁹¹. Ωστόσο, αυτά τα συστατικά μπορεί να περιέχουν π.χ. λακτόζη ή γλουτένη που θα μπορούσε να επηρεάσει την κινητικότητα του εντέρου και κατ' επέκταση την απορρόφηση σε ευαίσθητους ασθενείς. Πρέπει, ακόμη, να εξασφαλίζεται ότι οι πρώτες ύλες και τα τελικά προϊόντα πληρούν τις προδιαγραφές που θέτουν κάθε φορά

οι αρμόδιοι οργανισμοί, όπως για παράδειγμα να αποδεικνύουν ότι το γενόσημο φάρμακο θα παραμένει ισχυρό, δραστικό και χημικά σταθερό μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα του προϊόντος. Μολονότι το ενεργό συστατικό σε ένα γενόσημο φάρμακο είναι το ίδιο με το αντίστοιχο πρωτότυπο, οι μικρές διαφορές στο πρωτόκολλο παρασκευής και στη χημική σύνθεση (έκδοχα, πρόσθετα κ.τ.λ.) μπορούν να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί στον οργανισμό μας, τόσο ως προς τη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας (ρυθμός και έκταση απορρόφησης από τον οργανισμό), όσο και ως προς την ενδεχόμενη συμβατότητα των εκδόχων με τον οργανισμό. Για αυτόν το λόγο, ένα γενόσημο μπορεί στην πράξη να είναι λιγότερο αποτελεσματικό, ή να συνοδεύεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Θεωρητικά όμως, για να γίνει περισσότερο κατανοητό το δεύτερο, θα μπορούσε ένας συγκεκριμένος οργανισμός να έχει αλλεργία σε ένα έκδοχο του γενόσημου, που δεν υπάρχει για τα έκδοχα του πρωτοτύπου, ή και το αντίστροφο. Σε κάθε περίπτωση όμως, τουλάχιστον σε ό,τι αφορά στη βιοδιαθεσιμότητα, πρόκειται για λεπτές μικροδιαφορές που στη συντριπτική πλειονότητα των γενόσημων είναι αμελητέες.

2.4 Ιστορικά στοιχεία και Νομοθεσία

Τα γενόσημα φάρμακα βρίσκονται διαθέσιμα στην αγορά για περίπου έναν αιώνα. Από το 1920 κυκλοφόρησε το πρώτο γενόσημο έκδοχο του ακετυλοσαλικυλικού οξέως ⁶⁸. Στην αρχή, οι έλεγχοι όλων των φαρμακευτικών σκευασμάτων ήταν περιορισμένοι. Ο κίνδυνος έγινε συνειδητός, δυστυχώς αργά, με την αντιεμετική ουσία θαλιδομίδη να έχει προκαλέσει χιλιάδες τερατογενέσεις σε όλο τον κόσμο ⁶⁸. Το αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού ήταν το 1962 να επιβληθεί ο έλεγχος της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας όλων των φαρμακευτικών σκευασμάτων (πρωτότυπων και γενόσημων) με τη διεξαγωγή κλινικών μελετών σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Ο κατασκευαστής των γενόσημων φαρμακευτικών σκευασμάτων ήταν όμως υποχρεωμένος να περιμένει τη λήξη της πατέντας του πρωτοτύπου, για να του δοθεί η άδεια να ξεκινήσει τις απαιτούμενες κλινικές μελέτες. Το κόστος αυτών των μελετών ήταν απαγορευτικό σε σχέση με την τιμή εισαγωγής του γενόσημου στην αγορά. Το γενόσημο σκεύασμα έβγαινε στην αγορά σε τιμή ίση ή ακόμη και μεγαλύτερη από το πρωτότυπο. Το 1983 μόλις το 35% των πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων είχαν ένα εναλλακτικό σκεύασμα στην αγορά ⁹⁵. Το κόστος των φαρμακευτικών σκευασμάτων καθοριζόταν από τον παρασκευαστή

(φαρμακευτική εταιρεία) και όχι από τις ανάγκες της αγοράς. Η μονοπωλιακή αυτή κατάσταση οδήγησε στην αύξηση του κόστους υγείας σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες. Το 1984 η νομοθεσία “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act” του FDA ή αλλιώς γνωστή και ως Hatch-Waxman Act, στηριζόμενη σε επιστημονικές μελέτες αλλάζει, επιτρέποντας στους παρασκευαστές γενόσημων να παράγουν φαρμακευτικά σκευάσματα χωρίς τη διεξαγωγή κλινικών μελετών⁹⁴. Κάθε καινούργιο γενόσημο θεωρείται πλέον ισοδύναμο με το αντίστοιχο πρωτότυπο αρκεί να περιέχει την ίδια δραστική ουσία και να απορροφάται με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό με το πρωτότυπο. Έτσι, οι παρασκευαστές γενόσημων φαρμάκων δεν χρειάζεται πλέον να επαναλαμβάνουν τη δαπανηρή διαδικασία των κλινικών δοκιμών σε δραστικές ουσίες των οποίων η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχει ήδη ελεγχθεί και εγκριθεί. Και αυτό συμβαίνει για δραστικές που κυκλοφόρησαν μετά το 1962. Στο διάστημα μεταξύ 1962 και 1984 ο FDA ενέκρινε μόνο 16 γενόσημα φάρμακα. Σήμερα πλέον, εκατοντάδες γενόσημα εγκρίνονται ετησίως. Επίσης, η νομοθεσία αυτή επέτρεψε στις φαρμακευτικές εταιρείες πρωτότυπων σκευασμάτων να κάνουν αίτηση για μια επιπλέον 5-ετή προστασία διπλώματος ευρεσιτεχνίας προκειμένου να εξισορροπήσουν το χαμένο χρόνο κατά τον οποίο το φαρμακευτικό σκεύασμα ελέγχεται από τον FDA για την άδεια κυκλοφορίας του⁹⁵. Σήμερα, σχεδόν το 80% από τις 4 δισεκατομμύρια συνταγές φαρμάκων που συνταγογραφούνται ετησίως στις Η.Π.Α, συμπληρώνονται με γενόσημα φάρμακα εξοικονομώντας έτσι μέσα σε ένα μόνο έτος 192,8 δις \$ (στοιχεία 2011). Σημειώνεται ότι, σήμερα τα γενόσημα καταλαμβάνουν το 18% της αγοράς και θα πρέπει να ανέλθουν, σύμφωνα με τους στόχους του Μνημονίου, σταδιακά στο 50%, που είναι και ο Ευρωπαϊκός μέσος όρος. Κατά συνέπεια, η αύξηση του μεριδίου χρήσης τους θα μειώσει σημαντικά τη δημόσια φαρμακευτική δαπάνη με μεγάλο όφελος για την κοινωνική ασφάλιση.

2.5 Γενόσημες μορφές ακετυλοσαλικυλικού οξέος και κλοπιδογρέλης

Το Ακετυλοσαλικυλικό οξύ παρασκευάστηκε το 1897 από Frederick Bayer & Company υπό την εμπορική ονομασία Aspirin. Το 1919, η Bayer έχασε την αποκλειστικότητα του ονόματος της ασπιρίνης (Aspirin) και από το 1920 έχουμε το πρώτο γενόσημο έκδοχο του ακετυλοσαλικυλικού οξέως. Η Κλοπιδογρέλη (Clopidogrel) διατίθεται στην αγορά από την Bristol-Myers Squibb και Sanofi υπό

την εμπορική ονομασία Plavix σε σχεδόν 110 χώρες παγκοσμίως. Στο εμπόριο κυκλοφορεί πλειάδα ιδιοσκευασμάτων κλοπιδογρέλης και ακετυλοσαλικυλικού οξέως, οι οποίες παράγεται από πολλές εταιρείες σε όλο τον κόσμο, με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες. Οσον αφορά την κλοπιδογρέλη, βασική διαφορά των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης ως προς το πρωτότυπο σκεύασμα (όξινη θειϊκή κλοπιδογρέλη) είναι η σύσταση του άλατος, το οποίο στην περίπτωση των ουσιωδώς ομοίων σκευασμάτων που είναι εμπορικά διαθέσιμα στην Ελλάδα είναι βενζυλοσουλφονικό άλας ⁹⁶. Τα γενόσημα σκευάσματα κλοπιδογρέλης έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας από τις υγειονομικές αρχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά δεν κυκλοφορούν στις ΗΠΑ. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές έδειξαν τη βιοϊσοδυναμία των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης ως προς την πρωτότυπη όξινη θειϊκή κλοπιδογρέλη ^{97,98}. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία των διαφορετικών αλάτων κλοπιδογρέλης ως προς το πρωτότυπο άλας σε ασθενείς με ιστορικό ACS (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο), ή σε ACS ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI(διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση). Η έλλειψη δεδομένων ως προς την πλήρη θεραπευτική ισοδυναμία των γενόσημων μορφών κλοπιδογρέλης και της πρωτότυπης μορφής της σε ασθενείς αυτούς, οδήγησε εθνικές καρδιολογικές εταιρίες να προτείνουν αρχικά τη χρήση των γενόσημων σκευασμάτων μόνο στη δευτερογενή πρόληψη της αθηροθρόμβωσης μετά από AMI (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), AEE (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή σε εγκατεστημένη PAD (περιφερική αγγειακή νόσος) ⁹⁶. Ανάλογη θέση υιοθέτησε και ο Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων όπως επίσης και οι Ευρωπαϊκές αρχές. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι ιδιοσκευάσματα βεσυλικής κλοπιδογρέλης εμφανίζουν όμοια αντιαμοπεταλιακή δράση με αυτή του πρωτότυπου άλατος και πήραν έγκριση τόσο σε ασθενείς με ιστορικό ACS και σε ασθενείς με ACS που υποβλήθηκαν σε PCI ⁹⁶. Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, από τα βιβλιογραφικά δεδομένα (μελέτη CAPRIE) ¹⁰⁶, φαίνεται ότι, ιδιαίτερα στην PAD, η κλοπιδογρέλη υπερτερεί της ασπιρίνης, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, καμία άλλη μεγάλη κλινική δοκιμή δεν έδειξε παροιμία αποτελέσματα με την κλινική δοκιμή CAPRIE ¹⁰⁶, ενώ όλες είχαν επικεντρωθεί στον θεραπευτικό συνδυασμό κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη. Ωστόσο, κανείς δεν ανέτρεψε τα αποτελέσματα αυτών των κλινικών δοκιμών ενώ σε μια μελέτη που ανέλυσε δέκα μεγάλες κλινικές δοκιμές : CAPRIE ¹⁰⁶, CURE¹²⁸, PCI-

CURE¹²⁹, CREDO¹³⁰, CLARITY¹³¹, CHARISMA¹³², MATCH¹³³, CLASSICS¹³⁴, COMMIT¹³⁵, ACTIVE-W¹³⁶ και TRITON-TIMI 38 trial¹³⁷ σχετικά με την χορήγηση κλοπιδογρέλης, τα αποτελέσματα δεν απόδειξαν την ανωτερότητα της κλοπιδογρέλης σε σχέση με την ασπιρίνη ή ότι η κλοπιδογρέλη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασπιρίνη ήταν καλύτερη από την ασπιρίνη μόνη της¹²⁷. Με δεδομένο την πλειάδα ιδιοσκευασμάτων βεσυλικής κλοπιδογρέλης που είναι σήμερα εμπορικά διαθέσιμα, θα πρέπει τα οποιαδήποτε κλινικά δεδομένα ή ερευνητικά αποτελέσματα προκύπτουν από τη χρήση του, να αναφέρονται στο συγκεκριμένο ιδιοσκεύασμα το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί, ενώ υπάρχουν προτάσεις για την αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά την χορήγηση κλοπιδογρέλης¹²⁷.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική αποτελεί μια καταξιωμένη μέθοδο αντιμετώπισης της αποφρακτικής νόσου των περιφερικών αρτηριών. Η πρωτογενής βατότητα μετά την αγγειοπλαστική είναι αρκετά υψηλή, ωστόσο αρκετά συχνά ελλοχεύει ο κίνδυνος επιπλοκών όπως θρόμβωση ή επαναστένωσης του αγγείου με δυνητικό αποτέλεσμα την υποτροπή της νόσου. Το πρωτόκολλο φαρμακευτικής αγωγής περιλαμβάνει χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης), για τουλάχιστον έξη εβδομάδες, μετά την αγγειοπλαστική με συμβατικό stent ή μπαλόνι, ενώ είναι αρκετά μεγαλύτερη, συνήθως 6 έως 12 μήνες αν τοποθετηθείται stent που απελευθερώνει φάρμακο⁵⁹. Η φαρμακευτική αγωγή που θα λαμβάνει ο ασθενής μπορεί να περιλαμβάνει είτε γενόσημα είτε πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Η αρχή που διέπει τον νόμο είναι ότι όλα τα γενόσημα φάρμακα είναι το ίδιο αξιόλογα με τα πρωτότυπα, και ότι η αντικατάσταση ενός σκευάσματος με ένα άλλο δεν εγκυμονεί κανέναν κίνδυνο. Η ιατρική κοινότητα όμως συνεχίζει να έχει επιφυλάξεις γύρω από το παραπάνω θέμα για διάφορους λόγους. Τα γενόσημα φάρμακα μπορεί να είναι άριστα ποιοτικά αλλά να μην είναι βιοισοδύναμα μεταξύ τους. Είναι απλά βιοισοδύναμα με το φάρμακο αναφοράς (πρωτότυπο). Αυτό και μόνο το γεγονός δημιουργεί πολλές επιφυλάξεις στους ιατρούς για την ανώδυνη αντικατάσταση ενός πρωτότυπου φαρμάκου με ένα γενόσημο. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας ελέγχουν απλά την βιοδιαθεσιμότητα, χωρίς όμως να ελέγχουν την κλινική αποτελεσματικότητα των γενόσημων φαρμάκων, η οποία συνήθως θεωρείται δυνητικά δεδομένη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ των γενόσημων και πρωτότυπων φαρμάκων στην συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μετά την αγγειοπλαστική αρτηριών κάτω άκρων με βάση την κλινική αξιολόγηση αποτελεσμάτων σε πραγματικές συνθήκες και κλινική πράξη .

1.1 Δείγμα

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 222 ασθενείς από δυο τριτοβάθμια νοσοκομεία στην Θεσσαλονίκη, το Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου και το Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, από τον Ιούνιο του 2013 έως τον Σεπτέμβριο του 2014. Οι νοσοκομειακές μονάδες από τις οποίες προήρθε υπό μελέτη πληθυσμός, επιλεχτήκαν λόγω μίας σταθερής ροής περιστατικών

χωρίς μεγάλη μεταβολή σε δυναμικότητα τα τελευταία 10 χρόνια. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν όλοι όσοι έπασχαν από περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (PAD) του μηροϊγνυακού άξονα με κλινική εικόνα διαλείπουσας χωλότητας και αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA) ή/και τοποθέτηση ενδαγγειακού νάρθηκα (stent), στα δυο νοσοκομεία στην Θεσσαλονίκη, το Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου και το Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, την χρονική περίοδο, Ιούνιος του 2013 - Σεπτέμβριος του 2014.

1.2 Κριτήρια Εισόδου

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη περιλαμβάνουν τους:

1. Ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (peripheral arterial disease – PAD) που έχουν υποβληθεί σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (percutaneous transluminal angioplasty – PTA) αρτηριών μηριαίο-ιγνυακού άξονα (femoro-popliteal) με μπαλόνι ή stent.
2. Ασθενείς που έχουν λάβει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (γενόσημα ή πρωτότυπα) τουλάχιστον για 6 εβδομάδες μετά την αγγειοπλαστική και ακολούθως μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε καθημερινή βάση, μέχρι την στιγμή ένταξης στο πρωτόκολλο.
3. Ασθενείς που έχουν λάβει αντιυπερλιπιδαιμική αγωγή μετεγχειρητικά.
4. Ασθενείς που έχουν ακολουθήσει μετεγχειρητικά, καθημερινό πρόγραμμα άσκησης.
5. Ασθενείς που δεν έχουν διαταραχές πήξης.
6. Ασθενείς που δεν έχουν κακοήθεια.
7. Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για οποιοδήποτε λόγο.
8. Ασθενείς που δεν έχουν αλλεργία στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή έκδοχα τους.
9. Ασθενείς που δεν έχουν ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος ή άλλη ένδειξη για την διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο διάστημα αξιολόγησης.
10. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προγραμματισμένο μετεγχειρητικό απεικονιστικό και κλινικό έλεγχο στους 1,3,6, και 12 μήνες (follow-up).
11. Ασθενείς με πλήρη φάκελο καταγεγραμμένων στοιχείων, όπως αυτά αναφέρονται στην μελέτη.

1.3 Κριτήρια Αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη περιλαμβάνουν τους:

1. Ασθενείς με προηγηθείσα αγγειακή ή ενδαγγειακή επέμβαση στον μηριαίο-ιγνυακού άξονα.
 2. Ασθενείς με λανθασμένη χρήση ή πρόωρη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετεγχειρητικά .
 3. Ασθενείς που δεν έχουν ολοκλήρωση το προβλεπόμενο μετεγχειρητικό απεικονιστικό ή/και κλινικό έλεγχο στους 1,3,6, και 12 μήνες (follow-up).
 4. Ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία (Critical Limb Ischemia, CLI) κάτω άκρων (Fontaine stage IV).
 5. Ασθενείς με γνωστή αλλεργία στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, τα έκδοχα ή τα αδρανή συστατικά τους.
 6. Ασθενείς, των οποίων ο ιατρικός τους φάκελος ήταν με ελλιπή στοιχεία.
- Δεν υπήρχαν περιορισμοί ένταξης οσον αφορά το φύλο ή την ηλικία του ασθενούς.

2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ

2.1 Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Στη μελέτη πραγματοποιήθηκε καταγραφή σειράς βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών, τα οποία περιγράφονται και κατηγοριοποιούνται στον Πίνακα 2. και είναι τα εξής :

1. Δημογραφικές παράμετροι (ηλικία, φύλο, μορφωτικό επίπεδο, εθνικότητα, οικογενειακή κατάσταση)
2. Συνοσηρότητα και παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος, κάπνισμα, παχυσαρκία (BMI), δυσλιπιδαιμία (AI), σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), οικογενειακό ιστορικό και φυσική δραστηριότητα)
3. Είδος αγγειοχειρουργικής παρέμβασης (PTA με μπαλόνι ή/και stent)
4. Κλινικό στάδιο της νόσου προεγχειρητικά [βάση μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index - ABI)]
5. Βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης (ανατομική θέση , ταξινόμηση, μήκος και βαθμός στένωσης)
6. Φαρμακευτική αγωγή πριν και μετά την αγγειοπλαστική.

2.1.1 Δημογραφικές παράμετροι

Η περιφερική αρτηριοπάθεια είναι εξαιρετικά συχνή νόσος. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ, με βάση τους ABI δείκτες, ο επιπολασμός της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριακής νόσου είναι περίπου 3% σε άτομα ηλικίας < 60 ετών και περίπου 20% σε άτομα ηλικίας > 60 ετών⁹⁹. Η επίπτωση της συμπτωματικής περιφερικής αρτηριοπάθειας σε άτομα >70 ετών είναι περίπου 5% με την ασυμπτωματική νόσο να έχει πολλαπλάσια ποσοστά^{99,100}. Η συνολική επίπτωση της διαλείπουσας χωλότητας για άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών είναι 4,5%, ενώ η εξέταση της αθηρωματικής πλάκας επέδειξε ακόμα υψηλότερα ποσοστά της νόσου^{101,102}. Στην παρούσα μελέτη, μέσος όρος ηλικίας ήταν περίπου 72.0 ± 10.0 χρόνων και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, με σχέση άνδρες/γυναίκες 3 : 1, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, (Πινάκας 1). Όσον αφορά την επίπτωση της νόσου, δεν υπήρχαν φυλετικές διαφορές. Παρά το γεγονός ότι άνδρες και γυναίκες έχουν τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, η αθηρωμάτωση περιγράφεται πιο συχνά σε μεγάλης ηλικίας άνδρες ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ανδρικό φύλο είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη συμπτωματικής περιφερικής αρτηριοπάθειας¹⁰⁴. Η μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζεται μεταξύ 50-70 ετών, ενώ η ηλικία θεωρείται συνεπής προδιαθεσικός παράγοντας^{101,103}.

2.1.2 Συννοσηρότητα

Από τις συνυπάρχουσες παθήσεις των ασθενών και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, που σχετίζονται με την PAD ως παράγοντες κινδύνου, εξετάστηκαν η αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσος. Στην συντριπτική πλειονότητα των ασθενών η περιφερική αρτηριοπάθεια είναι αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας. Ως εκ τούτου υπάρχει μια αλληλεπικάλυψη μεταξύ εγκεφαλικής, καρδιακής και περιφερικής αρτηριακής νόσου^{105,106}. Το 40% των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν συμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια, ενώ από την άλλη πλευρά, το 60% των ασθενών με σημαντική περιφερική αρτηριοπάθεια, πάσχουν από στεφανιαία νόσο¹⁰⁷. Η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια είναι δείκτης συστηματικής πολυεστιακής αθηροσκληρυντικής νόσου καθώς οι πάσχοντες έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο να πεθάνουν από ένα μείζον καρδιαγγειακό

επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ενώ ο συνολικός κίνδυνος θνησιμότητας είναι διπλάσιος ή και τριπλάσιος από αυτούς που δεν πάσχουν^{108,109}. Οι μισοί ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων πάσχουν από αγγειοπάθεια κεντρικών αγγείων (στεφανιαία, εγκεφαλικά, τραχηλικά), επομένως αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται ως παναγγειοπαθείς^{110,111}.

2.1.2.1 Αρτηριακή υπέρταση

Υπέρταση λέγεται η σταθερή αύξηση της αρτηριακής πίεσεως πάνω από τα φυσιολογικά όρια, τα οποία έχουν οριστεί ως 139 mmHg για τη συστολική πίεση και 89 mmHg για τη διαστολική πίεση. Η Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Hypertension, στην 7η έκθεσή της αναγνώρισε τη συνεχή και επίμονη σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσεως που υπερβαίνει τα 119/79 mmHg με τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Γι' αυτό το λόγο οι πιέσεις που βρίσκονται πάνω από αυτό το επίπεδο αποτελούν σημαντικό κίνδυνο και πλέον δεν θεωρούνται φυσιολογικές¹¹²⁻¹¹⁴.

2.1.2.2 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος, τα εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια αποτελούν μορφές της καρδιαγγειακής νόσου. Το 40% των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν συμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια, ενώ από την άλλη πλευρά, το 60% των ασθενών με σημαντική περιφερική αρτηριοπάθεια, πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Στην Ευρώπη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν ετησίως 4 εκατομμύρια θανάτους, εκ των οποίων άνω των 1,5 εκατομμυρίων αντιστοιχούν στις χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αυτό ισοδυναμεί με το ήμισυ περίπου όλων των θανάτων στην Ευρώπη (48%) και στην Ε.Ε. (41%). Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, λαμβάνοντας υπόψη την κατανομή της ηλικίας στον ελληνικό πληθυσμό, εκτιμήθηκε ότι είναι 110 θάνατοι ανά 100.000 άτομα (θνησιμότητα). Με βάση το φύλο, η επίπτωση θανατηφόρων επεισοδίων της στεφανιαίας νόσου κατανέμεται ως 79 θάνατοι ανά 100.000 άνδρες και 31 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες¹¹⁵⁻¹¹⁷.

2.1.2.3 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί πλέον ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας του γενικού πληθυσμού σε παγκόσμια βάση, τουλάχιστον στις δυτικές κοινωνίες. Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με βαθμιαία και προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα αίτια της νεφρικής νόσου είναι ποικίλα με κυριότερα τις συστηματικές παθήσεις όπως αθηροσκλήρωση, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και άλλα. Σημειώνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την συχνότερη από τις αιτίες τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ¹¹⁸. Τα τελευταία χρόνια λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, με συνέπεια την γήρανση του γενικού πληθυσμού και της παράλληλης εμφάνισης συνοδών νοσημάτων, όπως της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη της παχυσαρκίας, όλο και περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνιση της PAD και οι ασθενείς με XNN είναι μια ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Καρδιολογικές Εταιρείες, επίσης γνωμοδότησαν ότι η παρουσία νεφρικής νόσου είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου. Οι κυριότερες μορφές καρδιαγγειακής νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς είναι αθηρωματικής και αρτηριοσκληρυντικής αιτιολογίας. Η επίπτωσή της στους ασθενείς με XNN είναι πολύ μεγάλη και οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλη επίπτωση αρτηριοσκληρυνσης, όπως συμβαίνει και στους ασθενείς με ΣΔ¹¹⁹. Η κλινική έκφραση αυτών των βλαβών είναι η ισχαιμική καρδιακή νόσος των στεφανιαίων, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο ξαφνικός καρδιακός θάνατος, η περιφερική αγγειοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια. Η XNN αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς που ήδη έχουν καρδιαγγειακή νόσο ή αυξημένους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αλλά και χωρίς την παρουσία αυτών ¹²⁰.

2.1.2.4 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει φτάσει διάστασης επιδημίας και ο άρρυθμος των περιστατικών συνεχίζει να αυξάνεται. Το 2002, παγκοσμίως ο αριθμός των σακχαροδιαβητικών έφτανε τα 171 εκατομμύρια και πιστεύεται ότι θα φτάσει τα 366 εκατομμύρια το 2030. Το 90-95% του διαγνωσμένου πληθυσμού με ΣΔ ανήκει στον τύπο II. Η καρδιακή νόσος είναι η πρωταρχική αιτία θνησιμότητας σχετιζόμενη με το ΣΔ. Σχεδόν τα 2/3 των σακχαροδιαβητικών πεθαίνουν από παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων καθότι οι αρτηρίες τους γίνονται σκληρότερες, χάνουν

τη λειτουργικότητα τους, ενώ παράλληλα αναπτύσσονται αθηρωματικές πλάκες που ο πυρήνας τους περιέχει κυρίως την κακή χοληστερίνη LDL. Έτσι, είναι πολύ πιθανόν μία από τις πλάκες να υποστεί ρήξη και να δημιουργήσει θρόμβο, ο οποίος αποφράσσει εξ' ολοκλήρου την αρτηρία προκαλώντας είτε εγκεφαλικό, είτε καρδιακό επεισόδιο, είτε οξύ ισχαιμικό επεισόδιο στα όργανα της κοιλιάς, άνω ή κάτω άκρα. Οι βλάβες που δημιουργεί στα αγγεία είναι τέτοιας φύσεως, ώστε ακόμα κι αν χρειαστεί να επιχειρηθεί αγγειοπλαστική ή εγχείρηση παράκαμψης (bypass), ο ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη έχει τετραπλάσιες πιθανότητες ν' αποτύχει η επέμβασή του σε σύγκριση με ασθενείς που δεν πάσχουν από τον ΣΔ. Όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, οι περισσότεροι έχουν ήδη αναπτύξει πρόωμη ή προχωρημένη αθηροσκλήρωση. Αυτή η παρατήρηση υποδεικνύει ότι η επίδραση της αθηρογένεσης από τη μεταβολική αυτή δυσλειτουργία ξεκινά πολλά χρόνια πριν, προτού καν τα επίπεδα γλυκόζης φτάσουν σε σημαντικά υψηλά επίπεδα. Ο ΣΔ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο όταν συνδυάζεται με διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, την παχυσαρκία, τη συστηματική υπέρταση, τότε η επίδραση όλων των παραπάνω λειτουργεί πολλαπλασιαστικά για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ¹¹²⁻¹¹⁴.

2.1.2.5 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στην παθογένεια της PAD και των επιπλοκών της. Σχετίζεται με τις 6 από τις 8 κύριες αιτίες θανάτου όπως: το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο, χρόνιες αναπνευστικές ασθένειες και λοιμώξεις και με το καρκίνο του πνεύμονα. Ο ρόλος του καπνίσματος στην παθογένεση της PAD είναι περίπλοκος και περιλαμβάνει την προαγωγή της αθηροσκλήρωσης λόγω καταστροφής του ενδοθηλίου από το μονοξείδιο (CO), την αύξηση της θρομβογένεσης και της αγγειοσύσπασης, ως αποτέλεσμα της διέγερσης των α-αδρενεργικών αναστολέων και την ελάττωση της μεταφορικής ικανότητας του οξυγόνου εξαιτίας του μονοξειδίου (CO) ^{112,113,122,123}. Η θετική επίδραση του καπνίσματος στην ισχαιμία, στις ισχαιμικές βλάβες και την περιφερική αγγειακή νόσο είναι εμφανής, όπως και η διάρκεια του καπνίσματος που προάγει την ισχαιμική νόσο των κάτω άκρων. ⁸² Μετεγχειρητικό πρωτόκολλο μετά την αγγειοπλαστική περιλαμβάνει και συστάσεις

για αυστηρή διακοπή καπνίσματος ως προϋπόθεση για μακροπρόθεσμα καλά μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Όπως φαίνεται στον Πινάκα 1., δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μη καπνιστών, πρώην καπνιστών και καπνιστών μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Αξιοσημείωτο είναι ότι και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, περίπου το 18% των ασθενών στην ομάδα γενοσήμων και το 21% στη ομάδα των πρωτότυπων φαρμάκων, συνέχισαν την καπνιστική συνήθεια μετά την αγγειοπλαστική, παραλούς τους κίνδυνους και πιθανές επιπλοκές για τις οποίες έχουν ενημερωθεί.

2.1.2.6 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία πλέον έχει πάρει διάσταση παγκόσμιας επιδημίας και τα νούμερα, δυστυχώς, συνεχώς αυξάνονται. Το υπερβολικό βάρος σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το υπερβολικό βάρος δρα στο αγγειακό σύστημα, εκτός από τους έμμεσους παράγοντες κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αποφρακτική άπνοια ύπνου και αντίδραση στην ινσουλίνη) είναι και μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση με αυξημένη μετατροπή ελεύθερων λιπαρών οξέων σε λιποτοξικά παράγωγα. Το ενδοκοιλιακό λίπος έχει εξαιρετικά μεγάλη μεταβολική ενεργότητα, σε σημείο που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ενδοκρινής αδένας. Όσο περισσότερο λίπος συσσωρεύεται τόσο περισσότερο αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια, καθώς το λίπος αυτό απορρυθμίζει το μεταβολισμό και συμβάλλει στην αύξηση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης αλλά και ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη. Φυσικά το βάρος δεν λειτουργεί μεμονωμένα αλλά είναι πλέον σαφές ότι υπάρχει μια αλληλεξάρτηση μεταξύ του βάρους με BMI >25Kg/m², της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, της υψηλής χοληστερίνης LDL καθώς και της περιορισμένης φυσικής άσκησης στην ανάπτυξη της PAD ως μιας από τις τρεις βασικές εκδηλώσεις της αρτηριοσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος, καρωτιδική νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων)¹²². Όπως φαίνεται στον Πινάκα 1. από την ανάλυση του BMI (kg/m²) ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου, ο αριθμός των παχύσαρκων και των υπέρβαρων ασθενών ήταν παρόμοιος και στις δυο θεραπευτικές ομάδες και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

2.1.2.7 Δυσλιπιδαιμία

Η χοληστερόλη είναι μία ουσία που συναντάται σε όλες τις δομές του οργανισμού. Η χοληστερόλη παράγεται στο ήπαρ και είναι απαραίτητη για την παραγωγή και δράση πολλών ορμονών, της χολής και της βιταμίνης D. Μεταφέρεται στο αίμα συνδεδεμένη με ειδικές πρωτεΐνες (λιποπρωτεΐνες) για να χρησιμοποιηθεί από όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Η εξωγενής χοληστερόλη προέρχεται από τροφές. Η χοληστερόλη που μεταφέρεται στο αίμα υπό μορφή λιποπρωτεϊνών, διακρίνεται κατά το 75% ως χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL- Low Density Lipoprotein) ή «κακής» χοληστερόλης, η οποία όταν βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα οδηγεί και σε αυξημένη εναπόθεση χοληστερόλης στα αγγεία και την ανάπτυξη της αθηροσκληρυντικής πλάκας, με αποτέλεσμα στένωση των αγγείων και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η LDL χοληστερόλη θεωρείται ως ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Το υπόλοιπο 20-25% ανήκει στην υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-High Density Lipoprotein) ή «καλής» χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια ανήκουν στην κατηγορία των λιπών και αποτελούν μέρος των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και ιδιαιτέρως της LDL. Οι τιμές τους στο αίμα αυξάνονται είτε από την πρόσληψη λιπαρών τροφών είτε διότι παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό. Στις γυναίκες είναι συχνότερες οι επιπτώσεις λόγω των αυξημένων τιμών των τριγλυκεριδίων, καθώς επίσης είναι 2,5 φορές μεγαλύτερες οι πιθανότητες των καρδιαγγειακών συμβάντων. Η σχέση μεταξύ της LDL και HDL είναι αντιστρόφως ανάλογη. Σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές της ολικής χοληστερόλης < 200 mg/dl, 200-239 mg/dL θεωρούνται οριακά υψηλά, ενώ υψηλά θεωρούνται επίπεδα > 240 mg/dL. Ιδανικά η LDL δεν πρέπει να ξεπερνά τα 100mg/dl, ενώ η HDL πρέπει να είναι > 40 mg/dl για τους άνδρες και > 45 mg/dl για τις γυναίκες ενώ τα τριγλυκερίδια θα πρέπει να είναι < 150 mg/dl ^{113,122,123}. Αθηρωματικός δείκτης (Atheromatic index - AI) αποτελεί ένα κριτήριο που σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου και προκύπτει από το πηλίκο: Ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη. Θεωρείτε φυσιολογικός όταν είναι AI < 4 και παθολογικός όταν είναι AI > 4. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1., ο αριθμός των ασθενών με παθολογικό αθηρωματικό δείκτη ήταν διπλάσιος από των αριθμό ασθενών με φυσιολογικό AI και στις δυο θεραπευτικές ομάδες δείχνοντας ότι υπάρχει

σαφή συσχέτιση της δυσλιπιδαιμία με την εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου. Όσον αφορά τα αποτελέσματα της παρούσα μελέτη δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο θεραπευτικών ομάδων.

2.1.2.8 Φυσική δραστηριότητα

Ο συνδυασμού ήπιας ισομετρικής με αερόβια άσκηση, καθώς και η αξία αυτού του συνδυασμού στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης των καρδιαγγειακών ασθενών έχει αναγνωρισθεί εδώ και πολύ καιρό. Τα οφέλη από την άσκηση σε πάσχοντες από καρδιαγγειακή νόσο είναι ότι η άσκηση προστατεύει σημαντικά ακόμη και όσους έχουν πολλούς παράγοντες κινδύνου, όπως διαβήτης, υπέρταση κλπ., βελτιώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερίνης και ανεβάζει την «καλή» (HDL). Τα οφέλη αυτά ενισχύονται όταν οι ασθενείς χάνουν βάρος και εξουδετερώνονται όταν το αυξάνουν. Επίσης προκαλεί οξεία μείωση των τριγλυκεριδίων, που διατηρείται επί 48 ώρες. Όσο όμως συνεχίζουν να ασκούνται 3-4 φορές την εβδομάδα εξακολουθούν να διατηρούν τα τριγλυκερίδια σε χαμηλά επίπεδα. Μειώνει (σε συνδυασμό με τη μείωση της χοληστερίνης) το ρυθμό αύξησης των αθηρωματικών πλακών, ή ακόμη και το μέγεθος τους. Μειώνει την αρτηριακή πίεση και επιδρά θετικά στους παράγοντες πήξεως. Βελτιώνει το βάρος του σώματος (ιδιαίτερα με παράλληλη μείωση της πρόσληψης θερμίδων). Να σημειωθεί ότι τα οφέλη της άσκησης είναι παράγοντας ανεξάρτητος από τη βελτίωση άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό σημαίνει ότι η υγεία του ασθενούς που ασκείται βελτιώνεται, έστω και αν δεν έχει χάσει βάρος, ή αν συνεχίζει να καπνίζει. Είναι όμως αυτονόητο ότι η συστηματική άσκηση θα είναι περισσότερο αποτελεσματική εάν ο ασθενής κόψει, το κάπνισμα ή αν χάσει τα περιττά κιλά του ¹²⁴. Στην παρούσα μελέτη ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών ήταν συμμορφωμένο με την ιδέα και αναγκαιότητα φυσικής δραστηριότητα μετά την επέμβαση και γινόταν προσπάθεια όσον αφορά το κομμάτι της φυσικής αποκατάστασης και συντήρησης μετά την αγγειοπλαστική. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών, από τους οποίους περισσότεροι ασθενείς με σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας ή έχουν υποβληθεί σε μείζονα ακρωτηριασμό, δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στο πρόγραμμα.

2.1.4 Είδος αγγειοχειρουργικής παρέμβασης

Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1.5.2.1, η PTA (percutaneous transluminal angioplasty) ή διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης αρτηριακών παθήσεων, η οποία περιλαμβάνει την διάνοιξη του στενωμένου ή/και αποφραγμένου αγγείου με τη χρήση αεροθαλάμων (balloons) ή/και μεταλλικών ενδοπροθέσεων (stents). Στη παρούσα μελέτη, ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε balloon PTA στην ομάδα των γενοσήμων φαρμάκων ήταν 19 (22.6%) ενώ στην ομάδα των πρωτότυπων ήταν 26 (18.8%). Σαφώς μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός που υποβλήθηκαν PTA with stenting και στις δυο θεραπευτικές ομάδες 75.0% και 82.6%, αντίστοιχα. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις εφαρμογής και για τις δυο μεθόδους και επιλογή των ασθενών στη μελέτη έχει γίνει βάση αυτών των κριτηρίων.

2.1.5 Κλινικό στάδιο της νόσου προεγχειρητικά

Ο λόγος της συστολικής πίεσης του αίματος στον αστράγαλο προς την πίεση του βραχίονα, ονομάζεται σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI = Ankle-Brachial Index). Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) θεωρείται σήμερα ως ένας από τους ευρύτερα διαθέσιμους δείκτες αθηροσκλήρωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ατόμου. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλους αγγειακούς δείκτες, ο ABI είναι επίσης ένα διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) των κάτω άκρων. Οι “φυσιολογικές τιμές” του ABI κυμαίνονται από 1,10 έως 1,40. Θεωρείται ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται όσο ο ABI πέφτει κάτω από το 1,10 ή αυξάνεται πάνω από το 1,40. Στην τελευταία περίπτωση, οι αρτηρίες στους αστραγάλους μπορούν να θεωρηθούν ως “σκληρές”, συνήθως λόγω της παρουσίας επασβεστώσεων. Αυτή η κατάσταση εμποδίζει την ακριβή εκτίμηση της προσβεβλημένης αρτηρίας, ενώ εκτιμάται ότι σε 50% αυτών των περιπτώσεων υπάρχει αποφρακτική νόσος, η οποία χρήζει διερεύνησης με άλλες τεχνικές. Ακόμη, ασθενείς με κλινικά εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο που έχουν χαμηλό ABI παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και φυσιολογικό ABI. Το όριο για τη διάγνωση της PAD είναι το 0,90. Ωστόσο, τιμές μεταξύ 0,80 και 1,00 απαιτούν επανάληψη της μέτρησης για να βελτιωθεί η ακρίβεια

της μεθόδου. Επίσης, ένας “φυσιολογικός” ABI δεν αποκλείει με βεβαιότητα την PAD και χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία (ειδικά στην περίπτωση της διαλείπουσας χωλότητας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου).

2.1.6. Βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης

Η μορφολογία της αγγειακής βλάβης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον τρόπο θεραπευτική προσέγγισης των ασθενών με PAD. Στον Πίνακα 3. αναγράφονται αναλυτικά τα βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, όπως ανατομική θέση, ταξινόμηση της βλάβης, μήκος και βαθμός στένωσης όπως και αριθμός των βλαβών ανά ασθενή. Επίσης αναλύεται ο αριθμός των ασθενών με επαναστένωση μετά την αγγειοπλαστική (PTA), ως σημαντικός παράγοντας εκτίμησης της συσχέτισης των γενοσήμων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για την εμφάνιση των πρωίμων και όψιμων επιπλοκών μετά την αγγειοπλαστική όπως και η ανάγκη επανεπεμβάσεων λόγω των πιθανών επιπλοκών.

2.1.7 Φαρμακευτική αγωγή των ασθενών

Το 70% των προληφθέντων θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα που επιτυγχάνονται μέσω ιατρικής παρέμβασης οφείλονται σε μέτρα πρόληψης. Οι κεντρικοί άξονες πρόληψης περιλαμβάνουν την σωστή διάγνωση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη, την ρύθμιση αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης, την διακοπή του καπνίσματος και την σωματική άσκηση. Από τη στιγμή όμως που οι ασθενείς προσέρχονται μετά από εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου, πλέον δεν μιλάμε για πρόληψη αλλά για διάγνωση και ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση. Η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου παραμένει σημαντική, αλλά συχνά προστίθεται και φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Στη παρούσα μελέτη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν ασθενείς πριν και μετά την ενδαγγειακή αποκατάσταση και σχετίζετε με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ήταν αντιαιμοπεταλιακή, αντιυπερλιπιδαιμική, αντιδιαβητική, αντιυπερτασική, αντιπηκτική και αιμορολογική παράγοντες όπως αναφέρετε στον Πίνακα 4. Περίπου το 85% των ασθενών και στις δυο θεραπευτικές ομάδες λάμβαναν αντιυπερτασικούς παράγοντες, περίπου το 90% τους αντιυπερλιπιδαιμικούς, το 80% αντιυπερτασικούς, το 40% αιμορολογικούς και το 40% τους αντιαιμοπεταλιακούς.

Διαφορά στα ποσοστά βρέθηκε σε αντιδιαβητική αγωγή οπού στην ομάδα των γενοσήμων, αγωγή λάμβανε το 57% και στην ομάδα των πρότυπων το 75% των ασθενών ενώ όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή, τα ποσοστά ήταν 22% και 13% αντίστοιχα. Σωματικό είναι να αναφερθεί ότι όλοι οι ασθενείς στην μελέτη ήταν συμμορφωμένη με θεραπευτικό πρωτόκολλο διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την αγγειοπλαστική (PTA) και λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση και εν συνεχεία μόνη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έως την ένταξη στην μελέτη .

Πίνακας 4. Φαρμακευτική αγωγή πριν την PTA

	Γενόσημα (n = 84)	Πρωτότυπα (n = 138)	p*
Αντιυπερτασικά φάρμακα	72 (85,7%)	117 (84,8%)	0,507
Αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα	74 (88,1%)	127 (92,0%)	0,229
Αντιπηκτικά φάρμακα	19 (22,6%)	18 (13,0%)	0,049
Αντιδιαβητικά φάρμακα	48 (57,1%)	79 (75,2%)	0,549
Αιμορεολογικά φάρμακα	35 (41,7%)	51 (37,0%)	0,288
Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (πριν την PTA)	36 (42,9%)	53 (38,4%)	0,303

*Chi-square test (χ^2), $p < 0.05$, PTA= Διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική

2.3 Κύριο Ερευνητικό Ερώτημα

Το κύριο ερευνητικό ερώτημα είναι αξιολόγηση κλινικής ισοδυναμίας μεταξύ των γενοσήμων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση.

2.4 Δευτερεύοντα Ερευνητικά Ερωτήματα

Δευτερεύοντα Ερευνητικά Ερωτήματα αποτελούν η συσχέτιση των γενοσήμων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με την εμφάνιση των πρώιμων και

όψιμων επιπλοκών μετά την αγγειοπλαστική και η ανάγκη επανεπεμβάσεων λόγω των επιπλοκών.

3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 222 ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση ή απόφραξη αρτηριών μηροϊγνυακού άξονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή/και τοποθέτηση stent για την αποκατάσταση της βλάβης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, στην βάση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπευτικής αγωγής (γενόσημα ή πρωτότυπα) που έλαβαν μετά την παρέμβαση. Τα κριτήρια εισαγωγής ή αποκλεισμού στην μελέτη περιγράφονται αναλυτικά στα κεφαλαία 1.1 και 1.2. Μετά το τέλος της παρέμβαση το Follow-up των ασθενών ακλουθούσε προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα, στο 1,3,6 και 12 μήνα. Η συνολική διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1 έτος, με τελικό σημείο αξιολόγησης το 1 έτος. Κάθε ασθενής θεωρείτο ότι έχει ολοκληρώσει την μελέτη όταν, μετά την αγγειοπλαστική, είχε ολοκληρώσει το προαπαιτούμενο και προκαθορισμένο follow-up στο 1 έτος. Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στατιστική ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση του λογισμικού στατιστικού πακέτου Statistical Package for Social Sciences, (SPSS for Windows 17,0). Για μονομεταβλητή ανάλυση, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για διμεταβλητή ανάλυση, δεδομένου ότι τα στοιχεία ήταν κατηγορηματικές μεταβλητές, έχουν χρησιμοποιηθεί πίνακες συνάφειας (contingency table). Chi-square test (χ^2) για ανεξαρτησία έχει χρησιμοποιηθεί για την έλεγχο στατιστικά σημαντικές σχέση μεταξύ των μεταβλητών υπό μελέτη. Τιμές του $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης που περιέχει κάποιους γνωστούς περιορισμούς. Όπως και με κάθε μελέτη του είδους της, ορισμένοι περιορισμοί υπάρχουν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Πρώτα από όλα, ένας περιορισμός αυτής της ανάλυσης είναι το

γεγονός ότι το μέγεθος του δείγματος της ομάδας μελέτης ήταν σχετικά μικρή και προήλθε από δύο κέντρα, γεγονός που θα μπορούσε να περιορίσει την γενίκευση των ευρημάτων. Επιπλέον, η περίοδος παρακολούθησης ήταν σχετικά μικρή για τα μέτρα μιας χρόνιας νόσου. Ωστόσο, είναι μάλλον απίθανο ότι ένα "κενό" στην κλινική αποτελεσματικότητα θα μπορούσε να συμβεί σε ένα πιο μακρινό χρονικό διάστημα από ό, τι την περίοδο από 1 έτος της μελέτης. Παράγοντες που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα ήταν σοβαρή ή ανεπαρκώς ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καπνιστική συνήθεια, οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου και το μήκος της βλάβης. Επίσης, η παρούσα ανάλυση δεν πραγματοποιήθηκε σε πραγματικό χρόνο, με αποτέλεσμα να υπάρχουν πιθανές διαφορές όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή. Από όλους τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν ενδεχομένως θετικά τα αποτελέσματα της μελέτης, μόνο η αντιυπερλιπιδαιμική αγωγή και η φυσική δραστηριότητα σχετίστηκαν με βελτίωση της βατότητας στα 2 χρόνια¹²⁴⁻¹²⁶.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 62 έως 82 έτη (μέσος όρος ηλικίας 72.0) και η σχέση άνδρες/γυναίκες ήταν 3 : 1, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, (Πινάκας 2). Όσον αφορά την επίπτωση της νόσου, δεν υπήρχαν φυλετικές διαφορές. Δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τους προδιαθεσικούς παράγοντες ($p > 0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις), την ηλικία ($p = 0.752$), το φύλο ($p = 0.889$) ή την κλινική ταξινόμησή κατά Fontaine ($p = 0.964$) στις δυο θεραπευτικές ομάδες.

Πίνακας 2. Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου

	Γενόσημα (n = 84)	Πρωτότυπα (n = 138)	p*
Ηλικία (Έτος γέννησης)	71,9 ± 10,3	71,5 ± 9,7	0,752
Φύλο			
Άρρεν, n (%)	64 (38,1%)	104 (61,9%)	0,889
Θήλυ, n (%)	20 (37,0%)	34 (63,0%)	
Δείκτης Μάζας Σώματος BMI (kg/m ²)			
Λιποβαρής	6 (7,2%)	7 (5,1%)	0,644

<i>Ιδανικό βάρος</i>	49 (58,3%)	78 (56,5%)	
<i>Υπέρβαρος</i>	20 (23,8%)	42 (30,4%)	
<i>Παχυσαρκία</i>	9 (10,7%)	11 (8,04%)	
Αθηρωματικός δείκτης (AI)			
<i>AI < 4</i>	27 (32,1%)	46 (33,3%)	0,855
<i>AI > 4</i>	57 (67,9%)	92 (66,7%)	
Καπνιστική συνήθεια, n (%)			
<i>Μη καπνιστής</i>	19 (22,6%)	38 (27,5%)	0,502
<i>Πρότερος καπνιστής</i>	50 (59, %)	71 (51,4%)	
<i>Καπνιστής</i>	15 (17,9%)	29 (21,0%)	
Υπέρταση	71 (84,5%)	115 (83,3%)	0,815
Σακχαρώδης Διαβήτης			
<i>Όχι</i>	35 (41,7%)	55 (39,9%)	0,722
<i>Ινσουλινοεξαρτώμενος</i>	21 (25,0%)	30 (21,7%)	
<i>Μη - Ινσουλινοεξαρτώμενο</i>	28 (33,3%)	53 (38,4%)	
Καρδιακή Αρτηριακή Νόσος	50 (59,5%)	78 (56,5%)	0,661
Κολπική Μαρμαρυγή	16 (19,0%)	18 (13,0%)	0,228
Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια	19 (22,6%)	21 (15,2%)	0,164
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	10 (11,9%)	18 (13,0%)	0,804
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (PAD)	67 (79,8%)	114 (82,6%)	0,596
Είδος Επέμβασης			
<i>PTA με μπαλόνι</i>	19 (22,6%)	26 (18,8%)	0,304
<i>PTA με τοποθέτηση stent</i>	63 (75,0%)	114 (82,6%)	0,116
ABI			
<i>Ηπία απόφραξη (0,8 - 0,89)</i>	14/84 (16,7%)	23/138 (16,7%)	0,964
<i>Μέτρια απόφραξη (0,5 - 0,79)</i>	9/84 (10,7%)	14/138 (10,1%)	
<i>Σοβαρή απόφραξη (<0,5)</i>	1/84 (1,2%)	3/138 (2,2%)	
<i>Άκαμπτες αρτηρίες (>1,4)</i>	0/84 (0,0%)	1/138 (0,7%)	

BMI= Δείκτης μάζας σώματος , AI = Αθηρωματικός δείκτης , PTA = Διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική , ABI = Σφυροβραχιόνιος δείκτης, PAD = Περιφερική αγγειακή νόσος

*Chi-square test (χ^2), $p < 0.05$

Στον Πίνακα 3., αναγράφονται τα βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης, όπως η ανατομική θέση και η ταξινόμηση της βλάβης, το μήκος και ο βαθμός στένωσης όπως

και ο αριθμός των βλαβών ανά ασθενή. Πιο συχνά επηρεαζόμενη ανατομική θέση ήταν η μεσότητα της επιπολής μηριαίας αρτηρίας ενώ λιγότερο προσβεβλημένη ανατομική θέση ήταν η εγγύς επιπολής μηριαίας αρτηρίας (p=0.614). Στη ταξινόμηση της βλάβης το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά της *de novo* στενώσεις με πολύ μικρότερα ποσοστά αποφράξεων και επαναστενώσεων (p=0.322). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε πολλαπλές αθηρωματικές βλάβες στο προσβεβλημένο αγγείο (p=0.274) ενώ ο βαθμός στένωσης με μεγαλύτερη επίπτωση ήταν 70-90% (p=0.628). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα αναφερόμενα χαρακτηριστικά της αγγειακής βλάβης μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων.

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης

	Γενόσημα (n = 84)	Πρωτότυπα (n = 138)	p*
Ανατομική θέση			
<i>Εγγύς SFA</i>	6 (7,1%)	6(4,3%)	0,614
<i>Μεσότητα SFA</i>	44 (52,3%)	65 (47,1%)	
<i>Άνω SFA – Ιγνυακή</i>	19 (22,6%)	37 (26,8%)	
<i>Κάτωθεν του γόνατος</i>	15 (17,0%)	30 (21,7%)	
Ταξινόμηση βλάβης			
<i>Στένωση – de novo</i>	67 (79,8%)	101 (73,2%)	0,322
<i>Απόφραξη</i>	11 (13,1%)	29 (21,0%)	
<i>Επαναστένωση</i>	6 (7,1%)	8 (5,8%)	
Βαθμός στένωσης %			
<i>< 50%</i>	--	--	0,628
<i>50 - 70%</i>	3 (3,6%)	9 (6,5%)	
<i>70 - 90%</i>	36 (42,9%)	51 (37,0%)	
<i>> 90%</i>	29 (34,5%)	46 (33,3%)	
<i>100%</i>	16 (19,0%)	32 (23,2%)	
Μήκος βλάβης εκ.			
<i>< 2 εκ.</i>	4 (4,8%)	16 (11,6%)	< 0,001
<i>2 – 5 εκ.</i>	32 (38,1%)	84 (60,9%)	
<i>5 - 10 εκ.</i>	48 (57,1%)	38 (27,5%)	

Αριθμός βλαβών/ασθενή			
<i>1</i>	26 (31,0%)	55 (39,9%)	0,274
<i>2</i>	11 (13,0%)	21 (15,2%)	
<i>Πολλαπλές βλάβες</i>	47 (56,0%)	62 (44,9%)	

*Chi-square test (χ^2), $p < 0.05$, SFA = Επιπολής μηριαία αρτηρία

Η μονή στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο θεραπευτικές ομάδες υπήρχε στο μήκος της αγγειακής βλάβης ($p < 0.001$). Δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στους φαρμακευτικούς παράγοντες που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα, τους οποίους λάμβαναν οι ασθενείς πριν και μετά την αγγειοπλαστική ($p > 0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις).

Το Follow-up των ασθενών ακολουθούσε το πρωτόκολλο της κλινικής στα προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα, στο 1ο, 3ο, 6ο και 12ο μήνα. Η επανεξέταση περιλάμβανε λήψη ατομικού κλινικού ιστορικού σε συνδυασμό με φυσική εξέταση του αγγειακού συστήματος, την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index - ABI) σε ηρεμία και μετά από ελεγχόμενη άσκηση και την τμηματική μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης του άκρου. Εκτός των ανωτέρω, η επανεξέταση περιλάμβανε τεκμηριωμένο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κάτω ακρών (Color duplex U/S) και εργαστηριακές εξετάσεις όπως σάκχαρο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c, κρεατινίνη, ουρία, ηλεκτρολύτες, λιπιδαιμικό προφίλ κλπ.. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις χρειάστηκε περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική αγγειογραφία (MRA) ή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) κάτω ακρών. Τα δεδομένα των αποτελεσμάτων του ελέγχου των δυο θεραπευτικών ομάδων, κατά το 1ο, 3ο, 6ο και 12ο μήνα, βρίσκονται καταγεγραμμένα στο ψηφιακό ιατρικό φάκελο του ασθενούς κάθε νοσοκομείου και συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα Follow-up στις δυο θεραπευτικές ομάδες

	Γενόσημα (n = 84)	Πρωτότυπα (n = 138)	p*
1ος μήνας			
<i>Κατάταξη Fontaine</i>			
<i>I</i>	52 (61,9%)	74 (53,6%)	
<i>II a</i>	9 (10,7%)	21 (15,2%)	
<i>II b</i>	3 (3,6%)	8 (5,8%)	0,736
<i>III</i>	1 (1,2%)	2 (1,4%)	
<i>IV</i>	19 (22,6%)	33 (23,9%)	
<i>ABI μετρήσεις</i>			
<i>Φυσιολογικός ABI (1,0 – 1,4)</i>	29 (34,5%)	49 (35,5%)	
<i>Borderline (0,9 – 0,99)</i>	31 (36,9%)	48 (34,8%)	
<i>Ηπία απόφραξη (0,8 – 0,89)</i>	14 (16,7%)	23 (16,7%)	0,964
<i>Μέτρια απόφραξη (0,5 – 0,79)</i>	9 (10,7%)	14 (10,1%)	
<i>Σοβαρή απόφραξη (<0,5)</i>	1 (1,2%)	3 (2,2%)	
<i>Ακαμπτές αρτηρίες (>1,4)</i>	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
<i>Πρωτογενής βατότητα (Duplex U/S)</i>	80 (95,2%)	131 (94,9%)	0,918
<i>Επανεπέμβαση (TLR)</i>	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0,069
3ος μήνας			
<i>Κατάταξη Fontaine</i>			
<i>I</i>	61 (72,6%)	88 (63,8%)	
<i>II a</i>	8 (9,5%)	14 (10,1%)	
<i>II b</i>	5 (6,0%)	16 (11,6%)	0,605
<i>III</i>	3 (3,6%)	5 (3,6%)	
<i>IV</i>	7 (8,3%)	15 (10,9%)	
<i>ABI μετρήσεις</i>			
<i>Φυσιολογικός ABI (1,0 – 1,4)</i>	39 (46,4%)	64 (46,4%)	
<i>Borderline (0,9 – 0,99)</i>	25 (29,8%)	38 (27,5%)	
<i>Ηπία απόφραξη (0,8 – 0,89)</i>	11 (13,1%)	19 (13,8%)	0,885
<i>Μέτρια απόφραξη (0,5 – 0,79)</i>	5 (6,0%)	12 (8,7%)	
<i>Σοβαρή απόφραξη (<0,5)</i>	4 (4,8%)	4 (2,9%)	
<i>Ακαμπτές αρτηρίες (>1,4)</i>	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
<i>Πρωτογενής βατότητα (Duplex U/S)</i>	79 (94,0%)	131 (94,9%)	0,779

<i>Επανεπέμβαση (TLR)</i>	2 (2,4%)	1 (0,7%)	0,300
---------------------------	-----------	----------	-------

	Γενόσημα (n = 84)	Πρωτότυπα (n = 138)	p*
6ος μήνας			
<i>Κατάταξη Fontaine</i>			
<i>I</i>	62 (73,8%)	97 (70,3%)	
<i>II a</i>	7 (8,3%)	14 (10,1%)	
<i>II b</i>	7 (8,3%)	19 (13,8%)	0,628
<i>III</i>	3 (3,6%)	3 (2,2%)	
<i>IV</i>	5 (6,0%)	5 (3,6%)	
<i>ABI μετρήσεις</i>			
<i>Φυσιολογικός ABI (1,0 – 1,4)</i>	40 (47,6%)	68 (49,3%)	
<i>Borderline (0,9 – 0,99)</i>	24 (28,6%)	38 (27,5%)	
<i>Ηπία απόφραξη (0,8 – 0,89)</i>	13 (15,5%)	20 (14,5%)	0,968
<i>Μέτρια απόφραξη (0,5 – 0,79)</i>	3 (3,6%)	6 (4,3%)	
<i>Σοβαρή απόφραξη (<0,5)</i>	4 (4,8%)	5 (3,6%)	
<i>Άκαμπτες αρτηρίες (>1,4)</i>	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
<i>Πρωτογενής βατότητα (Duplex U/S)</i>	77 (91,7%)	129 (93,5%)	0,613
<i>Επανεπέμβαση (TLR)</i>	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0,069
12ος μήνας			
<i>Κατάταξη Fontaine</i>			
<i>I</i>	64 (76,2%)	96 (69,6%)	
<i>II a</i>	5 (6,0%)	16 (11,6%)	
<i>II b</i>	7 (8,3%)	15 (10,9%)	0,593
<i>III</i>	3 (3,6%)	3 (2,2%)	
<i>IV</i>	5 (6,0%)	8 (5,8%)	
<i>ABI μετρήσεις</i>			
<i>Φυσιολογικός ABI (1,0 – 1,4)</i>	41 (48,8%)	71 (51,4%)	
<i>Borderline (0,9 – 0,99)</i>	24 (28,6%)	35 (25,4%)	
<i>Ηπία απόφραξη (0,8 – 0,89)</i>	13 (15,5%)	20 (14,5%)	0,964
<i>Μέτρια απόφραξη (0,5 – 0,79)</i>	2 (2,4%)	5 (3,6%)	
<i>Σοβαρή απόφραξη (<0,5)</i>	4 (4,8%)	6 (4,3%)	
<i>Άκαμπτες αρτηρίες (>1,4)</i>	0 (0,0%)	1 (0,7%)	

<i>Πρωτογενής βατότητα (Duplex U/S)</i>	78 (92,9%)	126 (91,3%)	0,681
<i>Επανεπέμβαση (TLR)</i>	2 (2,4%)	1 (0,7%)	0,300

*Chi-square test (χ^2), $p < 0.05$, ABI = Σφυροβραχιόνιος δείκτης, TLR = Επανεπέμβαση στην βλάβη

6.1 Μηνιαίος έλεγχος

Τα αποτελέσματα του μηνιαίου ελέγχου (Πίνακας 1.), όσον αφορά τα κλινικά στάδια της νόσου (ταξινόμηση κατά Fontaine, Πίνακας 1.), δείχνουν ότι, εκτός από την αναμενόμενη κλινική βελτίωση μετά την αγγειοπλαστική στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά δυο θεραπευτικές ομάδες ($p=0.736$). Στις μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI), η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.964$), ενώ παρόμοια στατιστικώς μην σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας (primary patency rate) στις δύο ομάδες ασθενών ($p=0.918$) στο τεκμηριωμένο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κάτω ακρών (Color duplex U/S). Το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate-TLR) στους ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου κατά τον μηνιαίο επανέλεγχο (2.4% και 0.0% αντίστοιχα). Η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.069$). Οι δυο ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων εμφάνισαν απόφραξη του stent (ISR- in stent restenosis) μέσα στον πρώτο μήνες από την διαδικασία ενδαγγειακής αποκατάστασης με αποτέλεσμα να υποβοηθούν σε επανεπεμβάση. Ασθενείς αυτοί έλαβαν την απαιτούμενη αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή με γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Τονίζουμε ότι οι δυο αυτοί ασθενείς είχαν φτωχή περιφερική απορροή του αγγείου (run-off) και σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας, γεγονός στον οποίο πιθανός οφείλετε η επιπλοκή και η διαφορά αυτή στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.069$).

6.2 Τρίμηνος έλεγχος

Στον τρίμηνο επανέλεγχο (Πίνακας 1.), παρατηρείται περαιτέρω κλινική βελτίωση των ασθενών και στις δυο θεραπευτικές ομάδες. Σημαντική βελτίωση παρατηρείται στο κλινικό στάδιο IV κατά Fontaine και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, με μετάπτωση των ασθενών σε χαμηλότερα κλινικά στάδια της νόσου, σαφής ένδειξη επιτυχημένης

ενδαγγειακής αποκατάστασης. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.605$). Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI), επίσης δείχνει βελτίωση κλινικού σταδίου της νόσου στη πλειονότητα των περιπτώσεων ενώ η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.885$). Το ποσοστό πρωτογενούς βατότητας (primary patency rate), ήταν παρόμοιο με το μηνιαίο επανέλεγχο μετά τη αγγειοπλαστική με στατιστικώς μην σημαντική διαφορά ($p=0.779$). Το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate-TLR) στους ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων παρέμεινε σταθερό σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου όπου αυξήθηκε σε σχέση με μηνιαίο έλεγχο (2.4% και 0.7% αντίστοιχα). Στην ομάδα των πρωτότυπων φαρμάκων ένας ασθενής, τρεις μήνες μετά από την διαδικασία ενδαγγειακής αποκατάστασης, εμφάνισε απόφραξη του stent και υποβλήθηκε σε επανεπεμβάση. Η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.300$).

6.3 Εξάμηνος έλεγχος

Ο εξάμηνος έλεγχος (Πίνακας 1.), δείχνει περαιτέρω βελτίωση όσον αφορά το κλινικό στάδιο της νόσου στην ταξινόμηση κατά Fontaine ($p=0.628$) και στο σφυροβραχιόνιο δείκτη - ABI ($p=0.968$), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας (primary patency rate) παρατηρείτε μια μικρή πτώση και στις δύο ομάδες ασθενών ($p=0.613$) ενώ η διαφορά στις δύο ομάδες δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική. Το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate) παρέμεινε σταθερό και στις δύο ομάδες (2.4% και 0.0% αντίστοιχα) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.069$).

6.4 Ετήσιος έλεγχος

Τα αποτελέσματα του ετήσιου επανελέγχου (Πίνακας 1.), όσον αφορά τα κλινικά στάδια της νόσου στην ταξινόμηση κατά Fontaine, δείχνουν μια σταθερή κατάσταση η οποία εξακολουθεί να υπάρχει από τους προηγούμενους επανελέγχους, και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά δυο θεραπευτικές ομάδες ($p=0.593$). Παρομοίως, στις μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI), η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.964$), ενώ παρόμοια στατιστικώς μην σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και στο ποσοστό πρωτογενούς

βατότητας (primary patency rate) στις δύο ομάδες ασθενών ($p=0.681$) στο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κάτω ακρών. Και το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate-TLR) ήταν παρόμοιο (2.4% και 0.7% αντίστοιχα), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.300$).

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως τονίστηκε στο γενικό μέρος, η περιφερική αρτηριοπάθεια είναι μια εξαιρετικά συχνή και σοβαρή νόσος με επιπολασμό που φθάνει το 20% σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών ⁹⁹. Η νόσος σχετίζεται με σημαντικού βαθμού νοσηρότητα και θνησιμότητα έως και έξη φορές μεγαλύτερη από τους υγιείς μάρτυρες, ενώ η επιβίωση τους φθάνει μόλις το 30% στα 15 χρόνια ^{99,110}. Οι περισσότεροι θα καταλήξουν από τις επιπλοκές της συστηματικής αθηρωμάτωσης (καρδιακά, εγκεφαλικά ή αγγειακά συμβάματα). Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με PAD, γίνεται με την ρύθμιση των προδιαθεσικών παραγόντων, την άσκηση, την φαρμακευτική αγωγή καθώς και με επεμβατικές μεθόδους (ενδοαγγειακές και χειρουργικές) ⁹⁹. Στον τομέα της ενδαγγειακής αποκατάστασης, η σωστή επιλογή των ασθενών και η τεχνική αριστεία παραμένουν κρίσιμοι καθοριστικοί παράγοντες των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων ενώ η εφαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την αγγειοπλαστική αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη των αποτελεσμάτων αυτών. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες που διαπραγματευτήκαν τελευταίες δεκαετίες σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου για αθηρωματική νόσο. Το τελικό αποτέλεσμα και η χορήγηση τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή αφού θα πρέπει να διατηρηθεί μια κρίσιμη και λεπτή ισορροπία μεταξύ της αντιθρομβωτικής δράσης τους και του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Διακυμάνσεις ως προς την απόκριση των ασθενών στην αντιαιμοπεταλιακή δράση όπως και οι παράγοντες που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου αποκτούν σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς γενόσημες μορφές είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμες ⁶³⁻⁶⁵. Τα γενόσημα φάρμακα είναι φάρμακα παρόμοια με φάρμακα στα οποία ήδη έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και περιέχουν ίδια ποσότητα δραστικών ουσιών με το φάρμακο αναφοράς (πρωτότυπο). Παρασκευάζονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που ισχύουν για όλα τα φάρμακα. Προκειμένου να κυκλοφορήσει ένα γενόσημο φάρμακο στην αγορά θα πρέπει πρώτα να έχει λήξει η πατέντα του πρωτότυπου φαρμάκου και πρέπει να εξασφαλιστεί πως είναι παρόμοιο με το πρωτότυπο στα εξής χαρακτηριστικά: την δραστική ουσία, την οδό χορήγησης και το δοσολογικό σχήμα, τις ενδείξεις, την βιοϊσοδυναμία και τις συνθήκες παρασκευής ^{87,95}. Η τιμή που θα

λάβει το γενόσημο φάρμακο θα είναι μικρότερη από αυτή του πρωτότυπου σκευάσματος βάσει της νομοθεσίας. Εφόσον τα γενόσημα φάρμακα έχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τα πρωτότυπα σκευάσματα, αλλά με μικρότερο κόστος, η χρήση τους θα πρέπει να προωθείτε. Μέτρα για την προώθηση έχουν λάβει πολλές χώρες αλλά διάφοροι παράγοντες εμποδίζουν και καθυστερούν την ανάπτυξή και την ευρεία χρήση τους. Το κόστος των γενόσημων φαρμάκων είναι χαμηλότερο από 20 ως 80%, σε συγκρίσει με τα πρωτότυπα, λόγω ότι η τελική τιμή των πρωτότυπων φαρμάκων επιβαρύνεται από την επιστημονική έρευνα, τις κλινικές μελέτες και το κόστος προώθησης τους⁹⁴. Όπως δείχνει η διεθνής εμπειρία, η εξοικονόμηση πόρων θα μπορούσε να αυξηθεί σημαντικά μέσω της βελτίωσης των πρακτικών συνταγογράφησης και διανομής⁸⁸. Επομένως, η χρήση γενόσημων φαρμάκων, αποτελεί ένα μηχανισμό μείωσης των φαρμακευτικών δαπανών.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η γενόσημη κλοπιδογρέλη είχε παρόμοιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες με πρωτότυπο, αλλά ότι ακόμη δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αξιολογούν την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των πρωτότυπων και γενόσημων μορφών του φαρμάκου⁹⁶⁻⁹⁸. Περιορισμένα δεδομένα, σχετικά με την κλινική ισοδυναμία των γενόσημων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, είναι διαθέσιμα και υπάρχουν μόνο μερικές αναφορές που αφορούν το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ των γενόσημων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Καμιά από αυτούς τις μελέτες δεν αφορά ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο που υποβάλλονται σε PTA. Η παρούσα μελέτη στόχευσε στη διερεύνηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας γενόσημων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με πρωτότυπα και συγκεκριμένα δύο αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων, του ακετυλοσαλικυλικό οξύ και της κλοπιδογρέλη. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη, στη γνώση μας, η οποία συγκρίνει την κλινική ισοδυναμία, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των γενόσημων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA) σε πραγματικές συνθήκες. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη έχει γίνει το πρότυπο θεραπείας για τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) που υποβάλλονται σε διαδερμική ενδαγγειακή αγγειοπλαστική (PTA) με μπαλόνι ή / και stent^{59,60}.

Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 72 χρόνων με το ανδρικό φύλο να προσβάλλεται πιο συχνά από το γυναικείο σε σχέση 3 : 1. Δεν υπήρχαν ούτε φυλετικές διαφορές όσον αφορά την επίπτωση της νόσου. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ηλικία ($p=0.752$), το φύλο ($p=0.889$) ή την φυλή. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι γνωστό, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου. Η πτωχή μεταβολική ρύθμιση, η διάρκεια του ΣΔ, η υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η ύπαρξη περιφερικής αγγειακής νόσου, το μορφωτικό επίπεδο του ασθενή, η ελλιπής ενημέρωση και η εκπαίδευση του ασθενή όπως και η απουσία κλινικής εξέτασης έχουν σαν συνέπεια την ταχεία εξέλιξη και επιδείνωση της νόσου με τελικό αποτέλεσμα την φλεγμονή, την εξέλκωση και στην χειρότερη των περιπτώσεων, τον ακρωτηριασμό του μέλους. Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τους προδιαθεσικούς παράγοντες ($p>0.05$ σε όλες περιπτώσεις).

Όσον αφορά την μορφολογία της αγγειακής βλάβης, στον Πίνακα 3. αναγράφονται αναλυτικά βασικά χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης και στις δυο θεραπευτικές ομάδες (ανατομική θέση, ταξινόμηση, μήκος και βαθμός στένωσης, αριθμός των βλαβών ανά ασθενή). Επίσης αναλύεται ο αριθμός των ασθενών με επαναστένωση μετά την αγγειοπλαστική (PTA), ως σημαντικός παράγοντας εκτίμησης της συσχέτισης των γενόσημων και πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην εμφάνιση πρωίμων και όψιμων επιπλοκών αγγειοπλαστικής όπως και η ανάγκη επανεπεμβάσεων λόγω των πιθανών επιπλοκών^{45,46}. Πιο συχνά επηρεαζόμενη ανατομική θέση είναι η μεσότητα της επιπολής μηριαίας αρτηρίας ενώ λιγότερο προσβεβλημένη ανατομική θέση ήταν η εγγύς επιπολής μηριαίας αρτηρίας ($p=0.614$). Στη ταξινόμηση της βλάβης, το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά της *de novo* στενώσεις με πολύ μικρότερα ποσοστά αποφράξεων και επαναστενώσεων ($p=0.322$). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε πολλαπλές αθηρωματικές βλάβες στο προσβεβλημένο αγγείο ($p=0.274$), ενώ ο βαθμός στένωσης με μεγαλύτερη επίπτωση ήταν 70-90% ($p=0.628$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα αναφερόμενα χαρακτηριστικά της αγγειακής βλάβης μεταξύ των δυο θεραπευτικών ομάδων. Η μονή στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο θεραπευτικές ομάδες υπήρχε στο μήκος της αγγειακής βλάβης ($p<0.001$). Στην ομάδα των πρωτότυπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ήταν σχεδόν διπλάσιος αριθμός των ασθενών με μικρού και μεσαίου μήκους βλάβες, ενώ η συσχέτιση αναστρέφεται σε μεγάλου μήκους βλάβες όπου ο διπλάσιος αριθμός ασθενών παρατηρείται στην ομάδα

των γνώσιμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Το γεγονός αυτό, όπως και τα προηγούμενα αποτελέσματα, επιπλέον αποδεικνύει την κλινική ισοδυναμία των δυο ομάδων φαρμάκων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4., δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στους φαρμακευτικούς παράγοντες που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα και τους οποίους λάμβαναν οι ασθενείς πριν και μετά την αγγειοπλαστική ($p>0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις).

Η χαρακτηριστική συμπτωματολογία της χρόνιας περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας είναι η διαλείπουσα χωλότητα (intermittent claudication – IC)¹⁵. Στη παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα του μηνιαίου ελέγχου (Πίνακας 5.), όσον αφορά τα κλινικά στάδια της νόσου (ταξινόμηση κατά Fontaine, Πίνακας 1.), δείχνουν ότι υπάρχει μια αναμενόμενη κλινική βελτίωση μετά την αγγειοπλαστική στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στον τρίμηνο επανέλεγχο παρατηρείτε περεταίρω κλινική βελτίωση των ασθενών και στις δυο θεραπευτικές ομάδες. Σημαντική βελτίωση παρατηρείτε στο κλινικό στάδιο IV κατά Fontaine και στις δυο θεραπευτικές ομάδες, με μετάπτωση των ασθενών σε χαμηλότερα κλινικά στάδια της νόσου, σαφής ένδειξη επιτυχημένης ενδαγγειακής αποκατάστασης. Ο εξαμήνος έλεγχος δείχνει περεταίρω βελτίωση όσον αφορά το κλινικό στάδιο της νόσου ενώ τα αποτελέσματα του ετήσιου επανελέγχου δείχνουν μια σταθερή κατάσταση η οποία εξακολουθεί να υπάρχει από τους προηγούμενους επανελέγχους, και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά δυο θεραπευτικές ομάδες σε όλα τα σημεία επανελέγχου ($p>0.05$).

Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) θεωρείται σήμερα ως ένας από τους ευρύτερα διαθέσιμους δείκτες αθηροσκλήρωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ατόμου. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλους αγγειακούς δείκτες, ο ABI είναι επίσης ένα διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) των κάτω άκρων²⁹⁻³¹. Στη παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα του μηνιαίου ελέγχου (Πίνακας 5.), όσον αφορά τον σφυροβραχιόνιο δείκτη (ABI), η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.964$). Στον τρίμηνο επανέλεγχο παρατηρείται βελτίωση κλινικού σταδίου της νόσου στη πλειονότητα των περιπτώσεων ενώ η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.885$). Ο εξαμήνος έλεγχος δείχνει περεταίρω βελτίωση όσον αφορά τον σφυροβραχιόνιο δείκτη - ABI με παρόμοια αποτελέσματα και του ετήσιου

επανελέγχου, ενώ η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική σε όλα τα σημεία επανελέγχου ($p > 0.05$).

Παρόμοια στατιστικώς μην σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας (primary patency rate) στις δύο ομάδες ασθενών ($p = 0.918$) στο τεκμηριωμένο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κάτω ακρών (Color duplex U/S) στο μηνιαίο επανέλεγχο μετά τη αγγειοπλαστική²⁹⁻³¹. Στον τρίμηνο επανέλεγχο, το ποσοστό πρωτογενούς βατότητας ήταν παρόμοιο με το μηνιαίο επανέλεγχο μετά τη αγγειοπλαστική με στατιστικώς μην σημαντική διαφορά ($p = 0.779$). Στον εξάμηνο έλεγχο, στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας παρατηρείται μια μικρή πτώση και στις δύο ομάδες ασθενών ($p = 0.613$) ενώ η διαφορά στις δύο ομάδες δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική. Και στο ετήσιο επανέλεγχο, παρόμοια στατιστικώς μην σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας στις δύο ομάδες ασθενών ($p = 0.681$).

Το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate-TLR) στους ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου κατά τον μηνιαίο επανέλεγχο (2.4% και 0.0% αντίστοιχα). Η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p = 0.069$). Οι δυο ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων εμφάνισαν απόφραξη του stent (ISR- in stent restenosis) μέσα στον πρώτο μήνες από την διαδικασία ενδαγγειακής αποκατάστασης με αποτέλεσμα να υποβληθούν σε επανεπεμβάση⁵⁵⁻⁵⁸. Τονίζουμε ότι οι δυο αυτοί ασθενείς είχαν φτωχή περιφερική απορροή του αγγείου (run-off) και σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας, γεγονός στον οποίο πιθανώς οφείλετε η επιπλοκή και η διαφορά αυτή στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p = 0.069$).

Στον τρίμηνο έλεγχο, το ποσοστό επανεπέμβασης στους ασθενείς της ομάδας των γενοσήμων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων παρέμεινε σταθερό σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου οπου αυξήθηκε σε σχέση με μηνιαίο έλεγχο (2.4% και 0.7% αντίστοιχα). Στην ομάδα των πρωτότυπων φαρμάκων ένας ασθενής, τρεις μήνες μετά από την διαδικασία ενδαγγειακής αποκατάστασης, εμφάνισε απόφραξη του stent και υποβλήθηκε σε επανεπεμβάση. Η διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p = 0.300$). Στον εξάμηνο έλεγχο, το ποσοστό επανεπέμβασης παρέμεινε σταθερό και στις δύο ομάδες (2.4% και 0.0% αντίστοιχα) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.069$). Στον ετήσιο έλεγχο, το ποσοστό επανεπέμβασης ήταν παρόμοιο με τους προηγούμενους προγραμματισμένους

επανελέγχους (2.4% και 0.7% αντίστοιχα), και δεν παρατηρείτε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.300$) στις δυο θεραπευτικές ομάδες.

Εν κατακλείδι, στην παρούσα μελέτη, οι δυο θεραπευτικές μορφές αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, γενόσημο ή πρωτότυπο ακετυλοσαλικυλικό οξύ και γενόσημη ή πρωτότυπη κλοπιδογρέλη, έδειξαν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα και κλινική ισοδυναμία στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική ενδαγγειακή αποκατάσταση (PTA) και ακλούθησαν θεραπευτικό πρωτόκολλο μετά την παρέμβαση, είτε με γενόσημα είτε με πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες επιπλοκές και στις δύο θεραπευτικές ομάδες ενώ παρόμοια στατιστικώς μην σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και στο ποσοστό πρωτογενούς βατότητας (primary patency rate) στις δύο ομάδες ασθενών στο τεκμηριωμένο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κάτω ακρών, σε όλους τους προγραμματισμένους επανελέγχους μετά τη αγγειοπλαστική. Αν και υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο συνολικό μήκος της βλάβης στις 2 ομάδες ασθενών, η μελέτη έδειξε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης επιπλοκές μεταξύ των 2 θεραπευτικών ομάδων. Το ποσοστό επανεπέμβασης (reintervention rate-TLR) ήταν πολύ χαμηλή και όχι στατιστικά σημαντική και στις δυο θεραπευτικές ομάδες. Οι επιπλοκές που οδήγησαν σε επανεπέμβαση μπορεί να αποδοθούν σε παράγοντες κινδύνου, την φτωχή περιφερική απορροή του αγγείου στόχου (run-off) και στα σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας των ασθενών που εμφάνισαν τις επιπλοκές⁵⁵⁻⁵⁸. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 θεραπευτικών ομάδων σε όλες τις παραμέτρους που έχουν αξιολογηθεί στη παρούσα μελέτη, γεγονός που αποδεικνύει την κλινική ισοδυναμία και την αποτελεσματικότητά τους.

Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί που αφορούν την παρούσα μελέτη. Ένας από τους περιορισμούς είναι το μέγεθος του δείγματος της ομάδας μελέτης που ήταν σχετικά μικρός. Ο, υπό μελέτη πληθυσμός, προήλθε από δύο ιατρικά κέντρα, γεγονός που θα μπορούσε να περιορίσει την δυνατότητα των ευρημάτων. Επιπλέον, η περίοδος παρακολούθησης ήταν σχετικά μικρή για τα μέτρα μιας χρόνιας νόσου. Ωστόσο, είναι μάλλον απίθανο ότι ένα κενό στην κλινική αποτελεσματικότητα θα μπορούσε να συμβεί σε ένα πιο μακρινό χρονικό διάστημα από ό, τι την περίοδο από 1 έτος της μελέτης. Παράγοντες που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα ήταν σοβαρή ή ανεπαρκώς ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, καπνιστική συνήθεια, πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου του

μεταβολικού συνδρόμου και το μήκος της απόφραξης. Επίσης, η παρούσα ανάλυση δεν πραγματοποιήθηκε σε πραγματικό χρόνο, με αποτέλεσμα να υπάρχουν πιθανές διαφορές όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή. Από όλους τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν ενδεχομένως τα αποτελέσματα της μελέτης, μόνο αντιυπερλιπιδαιμική αγωγή και φυσική δραστηριότητα σχετίστηκαν με βελτίωση της βατότητας σε 2 χρόνια ¹²⁴⁻¹²⁶.

Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να συμπεράνουμε με ασφάλεια κατά πόσον τα γενόσημα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μπορούν να αντικαταστήσουν τα πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Ross, R., Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.
- [2] Hiatt, W.R., Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*, 2001. 344(21): p. 1608-21.
- [3] Dormandy, J.A. and R.B. Rutherford, Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, 2000. 31(1 Pt 2): p. S1-S296.
- [4] Garcia, L.A., Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther*, 2006. 13 Suppl 2: p. II3-9.
- [5] Criqui, M.H., et al., The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 1985. 71(3): p. 510-5.
- [6] Soder, H.K., et al., Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol*, 2000. 11(8): p. 1021-31.
- [7] Siablis, D., et al., Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *J Endovasc Ther*, 2007. 14(2): p. 241-50.
- [8] Siablis, D., et al., Sirolimus-eluting versus bare stents for bailout after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: 6-month angiographic results from a nonrandomized prospective single-center study. *J Endovasc Ther*, 2005. 12(6): p. 685-95.
- [9] Liddell, R.P., C.R. Weiss, and L.V. Hofmann, Therapeutic angiogenesis: the next frontier for interventional radiology. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2004. 7(1): p. 40-8.
- [10] Tunis, S.R., E.B. Bass, and E.P. Steinberg, The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease. *N Engl J Med*, 1991. 325(8): p. 556-62.
- [11] Lenk, K., et al., Therapeutical potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J*, 2005. 26(18): p. 1903-9.

- [12] Baumgartner I, Schainfeld R, Graziani L. Management of peripheral vascular disease. *Annu Rev Med.* 2005; 56:249–272.
- [13] Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust.* 2004;181:150–154
- [14] Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart.* 2002; 23:458-466
- [15] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et.al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 Suppl 1:S1-75
- [16] Hirsch AT, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317-24
- [17] Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:538–545
- [18] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: a cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004; 172:195–205
- [19] Criqui, M.H., et al., The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 1985, 71(3): p. 510-5
- [20] Criqui MH, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *NEJM* 1992; 326:381–6
- [21] Newman AB, et al. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993; 270:487–9
- [22] Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women < 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74:64-65.
- [23] Dormandy, J.A. and R.B. Rutherford, Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000. 31(1 Pt 2): p. S1-S296
- [24] Garcia LD Epidemiology and Pathophysiology of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease *Endovasc Ther* 2006; 13(Suppl II):II-3–II-9
- [25] Von Kemp K, van den Brande P, Peterson T, Waegeneers S, Scheerlinck T, Danau W. Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients. *Int Angiol* 1997; 16:114-122.
- [26] Norgren L. Definition, incidence and epidemiology. In: Dormandy JA, Stock G, eds. *Critical Leg Ischaemia. Its Pathophysiology and Management.* Berlin: Springer Verlag, 1990:7-13
- [27] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JA, et.al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006; 113; e463-e465
- [28] Tsetis D, Belli AM. The role of infrapopliteal angioplasty. *2004 Br J Radiol* 77: 1007-1015.
- [29] Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet.* 2001; 358:1257–1264

- [30] Dieter RS, Chu WW, Pacanowski JP, et al. The significance of lower extremity peripheralarterial disease. *Clin Cardiol.* 2002; 25:3–10
- [31] Abul-Khoudoud O. Diagnosis and Risk Assessment of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *J Endovasc Ther* 2006; 13 (Suppl II):II-10–II-18
- [32] Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise vs. strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90:1866-1874
- [33] Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs home based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997; 48:291-300.
- [34] Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990; 81:602-609.
- [35] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al: Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the Arab Cooperation Council/AHA, Task Force on Practice Guidelines, 2005 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113:e463-654
- [36] Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication *Circulation* 1998; 98:678-686.
- [37] Dawson DL, Beebe HG, Davidson MH, et al. Cilostazol or pentoxifylline for claudication? *Circulation* 1998; 98:5012.
- [38] Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, Destors JM, Panak E: Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39:802-81
- [39] Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano M, Fortunato G, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: A 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114:84-91.
- [40] Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr., Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159:2041-2050.
- [41] Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27:267-275.

- [42] Kiernan TJ, Hynes BG, Ruggiero NJ, Yan BP, Jaff MR. Comprehensive Evaluation and Medical Management of Infrainguinal Peripheral Artery Disease: “When to Treat, When Not to Treat”. *Tech Vasc Interventional Rad.* 2010;13:2-10.
- [43] The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153
- [44] Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of PAD: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985;1:415-419.
- [45] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, Caminiti M, Curci V, Lupattelli T, Morabito A. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 484-490
- [46] Pomposelli FB, Jr., Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, Miller A, LoGerfo FW Dorsalis pedis arterial bypass: 141 durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995; 21: 375-384
- [47] Dotter CT, Judkins, MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-670.
- [48] Seldinger S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiologica* 1953; 39(5): 368–376)
- [49] TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;31 (1suppl):S1–S296
- [50] Murray JG, Apthorp LA, Wilkins RA. Long-segment (>10 cm) femoropopliteal angioplasty: improved technical success and long-term patency. *Radiology* 1995;195:158-162.
- [51] Gardiner GA Jr, Meyerovitz MF, Stokes KR, Clouse ME, Harrington DP, Bettmann MA. Complications of transluminal angioplasty. *Radiology.* 1986; 159:201-208
- [52] Tsetis D. Endovascular Treatment of Complications of Femoral Arterial Access, *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:457–468
- [53] Matsi PJ, Manninen HI. Complications of lower-limb percutaneous transluminal angioplasty: a prospective analysis of 410 procedures on 295 consecutive patients. *Cardiovasc Int Radiol* 1998; 21:361-366
- [54] Sacks D, Marinelli DL, Martin LG, et al. Reporting standards for clinical evaluation of new peripheral arterial revascularization devices. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14 (9 Pt 2):S395-404 [55]
- [55] Vroegindewij D, Teilbeek A, Buth J, et al. Recanalization of femoropopliteal occlusive lesions: a comparison of long-term clinical, color duplex US, and arteriographic follow-up. *JVIR* 1995; 6:331-337.
- [56] Matsi PJ, Manninen HI. Impact of different patency criteria on long-term results of femoropopliteal angioplasty: analysis of 106 consecutive patients with claudication. *JVIR* 1995; 6:159-163.
- [57] Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol* 2007; 100 (suppl):3K–9K

- [58] Caixeta AM, Arie S, Sândoli de Brito F Jr, Piva de Albuquerque C, Fukushima JT, Garcia DP, Bellotti G, Pileggi F. Analysis of elastic retraction in the 1st 15 minutes after coronary balloon angioplasty [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66:5–9
- [59] Cohen M. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: a critical review of the 2007 AHA/ACC/SCAI guidelines and beyond. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Oct 1; 74(4):579-97
- [60] Rodriguez AE, Palacios IF, Fernandez MA, Larribau M, Giraudo M, Ambrose JA. Time course and mechanism of early luminal diameter loss after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 76:1131–1134
- [61] WHO. 2002. Available at : www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf
- [62] Takarada S, Imanishi T, Liu Y, et al. Advantage of next-generation frequency domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:202-6.
- [63] Granada JF, Kaluza GL, Wilensky RL, Biedermann BC, Schwartz RS, Falk E. Porcine models of coronary atherosclerosis and vulnerable plaque for imaging and interventional research. *EuroIntervention* 2009; 5:140-8.
- [64] Tellez A, Krueger CG, Seifert P, et al. Coronary bare metal stent implantation in homozygous LDL receptor deficient swine induces a neointimal formation pattern similar to humans. *Atherosclerosis* 2010; 213:518-24.
- [65] Barlis P, Schmitt JM, Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention*, 2009, 4(4):529–533
- [66] Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000; 101: 1206-1218.
- [67] Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996; 271: 33157-33160.
- [68] Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1: S241-251.
- [69] Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2922-2932.
- [70] Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med*. 1983; 308: 800-805.
- [71] Papanthanasίου AI, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Tselepis AD. Acute and long-term antiplatelet therapy. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 331-352.
- [72] Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1287-1294.
- [73] Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25: 166-181.
- [74] Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012; 379: 1602-1612.
- [75] Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80: 486-501.

- [76] Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 891-896.
- [77] Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 53-59.
- [78] Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP. Inactivation of the human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood.* 2003; 101: 3908-3914.
- [79] Horstrup K, Jablonka B, Honig-Liedl P, Just M, Kochsiek K, Walter U. Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. *Eur J Biochem.* 1994; 225: 21-27.
- [80] Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance. *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48: 352-363.
- [81] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-251.
- [82] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360: 354-362.
- [83] Allenet B., Barry H., Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1,000 French community pharmacists, *Pharmacy World and Science*, 2003, 25 (5), pp.197-202.
- [84] Andersson K., Bergstrom G., Petzold, M.G., Carlsten, A. (2007) Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals, *Health Policy*, 81, pp.376-384.
- [85] Palagyi M., Iassanova M., Patients attitudes towards experiences with use of generics in Slovakia, performance of generic substitution, *Bratisl Lek Listy*, 2008, 109 (7), pp. 324-328
- [86] WHO, Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials, 1, Geneva: World Health Organization, 1997
- [87] Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων – ΕΟΦ (2012), Γενόσημα Προϊόντα, Δελτίο Τύπου Προϊόντων Ανθρώπινης, 2012, Διαθέσιμο από:
http://www.eof.gr/web/guest/home?p_p_id=62_INSTANCE_Cu81&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_62_INSTANCE_Cu81_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_Cu81_groupId=12225&_62_INSTANCE_Cu81_articleId=88476&_62_INSTANCE_Cu81_version=1.0, Last Accessed 9 Aug 2015
- [88] Eurohealth, Pharmaceutical policy and the effects of the economic crisis, Διαθέσιμο από:
<http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory/publications/eurohealth>, 2011, Last Accessed 9 Aug 2015
- [89] NIHCM, A Primer: Generic Drugs, Patents and the Pharmaceutical Marketplace, 2002
- [90] Meredith PA. (1996), Generic drugs Therapeutic equivalence, *Drug Safety*, 15 (4), pp. 233– 242
- [91] Meredith PA., Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution, *Clin Ther*, 2003, 25 (11), pp. 2875–90
- [92] PHARMAC (2007), Διαθέσιμο από:

https://www.pharmac.health.nz/tools_resources/research/medical-journal-articles/

Last Accessed 9 Aug 2015

[93] King, D.R. and Kanavos P. , Encouraging the Use of Generic Medicines: Implications for Transition Economies, Croatian Medical Journal, 2002, 43 (4), pp.462-469

[94] FDA U.S Food and Drug Administration (2006), Greater access to generic drugs: New FDA initiatives to improve the drug review process and reduce legal loopholes, FDA Consumer Magazine, Διαθέσιμο από: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143545.htm>. Last Accessed 5 Aug 2015

[95] FDA U.S Food and Drug Administration (2011), Generic Drugs: Questions and Answers, Διαθέσιμο από: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>.

Last Accessed 5 Aug 2015

[96] Darius. H, Münzel. T, Huber. K. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. J Kardiol. 2009; 16: 412-416.

[97] Kim SD, Kang W, Lee HW, et al. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bi-sulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. Clin Ther. 2009; 31: 793-803.

[98] Neubauer H, Kruger JC, Lask S, et al. Comparing the anti-platelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. Clin Res Cardiol. 2009; 98: 533-540.

[99] Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985;71:510-515

[100] McDaniel MD, Cronenwett JL: Basic data related to the natural history of intermittent claudication. Ann Vasc Surg 1989;3:273-277

[101] TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2000;31 (1 suppl):S1-S296

[102] Leng GC, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Ebrahim S, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro O, Rumley A, Lowe GD: Femoral atherosclerosis in an older British population: Prevalence and risk factors. Atherosclerosis 2000;152: 167-174

[103] Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985;71:510-515

[104] Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF: Intermittent claudication, a risk profile from the Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:44-49

[105] Aronow WS, Ahn C: Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women < 62 years of age. Am J Cardiol 1994; 74:64-65

[106] CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339

[107] Murphy JG (Ed.): Mayo Clinic Cardiology Review, Chapter 59, pp. 1013-1024. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

- [108] Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs: the Framingham study. *J Am Med Assoc* 1972; 221:661-666.
- [109] Erb W. Klinische Beiträge zur Pathologie des Intermittierenden Hinkens. *Munch Med Wochenschr* 1911;2:2487.
- [110] McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM: Asymptomatic PAD is independently associated with impaired lower extremity functioning: The women's health and aging study. *Circulation* 2000;101:1007-1012
- [111] Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S: The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: Results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-522
- [112] Abduelkarim A.R., El-Shareif H.J. & Sharif S.I. (2012), Evaluation of risk factors in acute myocardial infarction patients admitted to the coronary care unit, Eastern Mediterranean Health Journal, La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, Vol. 18 No. 4, Tripoli Medical Centre, Libya.
- [113] Cueto A., Mesa F., Bravo M., Ocaca-Riola R., Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults, *Jurnal of periodontal research*, Blackwell Munksgaard Ltd, 2005.
- [114] Meenakshisundaram R., Agarwal D., Thirumalaikolundusubramanian P., Rajendiran C., Risk factors for myocardial infarction among low socioeconomic status South Indian population, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2010.
- [115] Δεληαργύρης Ν.Δ., Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ιατρικό κέντρο Αθηνών, 2003.
- [116] Βαρδής Π., Γουδεβένος Ι., Ελισάφ Μ, Βασική Κλινική Καρδιολογία. 3η εκδ. Αθήνα: "Π. Χ. Πασχαλίδης", 2003 .
- [117] Κρεμαστινός Θ. ,Αναζητώντας τα Μυστικά της καρδιάς.1η εκδ. Αθήνα: Α.Α. Λιβάνη, 2007 .
- [118] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
- [119] Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*. 2008; 25 Suppl 2: 25-9.
- [120] Mann JF, Schmieder RE, et al. TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 1-10
- [121] Yen-Chen Lin, Lung-An Hsu, Yu-Shien Ko, Chi-Tai Kuo, Wei-Jan Chen, Chia-Pin Lin, Wen-Harn Pan & Chi-Jen Chang, Impact of Conventional Cardiovascular Risk Factors on Acute Myocardial Infarction in Young Adult, 2010.
- [122] I.Weinbercme. R.D., Z. Roternbern., D.,J.Fuchms,D.A.Sagy, M.D.J. Friedmann .DN. ,J. Agnomn D., Myocardial Infarction in Young Adults Under 30 Years: Risk Factors and Clinical Course, 1987 .

- [123] Borktiewicz A., Gadzicka E., Siedlecka J., Szykowska., Viebig P., Wranitz J., Kurpesa M., Dziuba M., Trzos E., & Teresa Makowiec-Dabrowska T., Work-related risk factors of myocardial infarction, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2010.
- [124] Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M: Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg* 39:1178-1185, 2006
- [125] Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Celik M. The forgotten player of in-stent restenosis: endothelial dysfunction. *Int J Cardiol* 2008;126:443-4.
- [126] Zago AC, Matte BS, Reginato L, Iturry-Yamamoto G, Krepsky A, Bergoli LC, et al. First-in-man study of simvastatin-eluting stent in de novo coronary lesions: the SIMVASTENT study. *Circ J* 2012;76:1109-14.
- [127] Liu L, Zeng F, Zeng X, Xue Q, Nie S, Kang C, et al. Reevaluation of clopidogrel: let the data speak for themselves. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2010 Jun; 30(3):299-306.
- [128] The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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
- [129] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. 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
- [130] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002,288(19):2411-2420
- [131] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005,352(12):1179-1189
- [132] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006,354(16): 1706-1717
- [133] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004,364(9431): 331-337
- [134] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*, 2000,102(6): 624-629
- [135] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005,366(9497):1607-1621

[136] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet, 2006,367(9526):1903-1912

[137] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2007,357(20):2001-2015

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1.Ερωτηματολόγιο ερευνητή για συλλογή των στοιχείων της ερευνάς.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Φύλο

Άντρας Γυναίκα

2. Έτος γέννησης (.....)

3. Εθνικότητα

Ελληνική Άλλη / Προσδιορίστε (.....)

4. Οικογενειακή κατάσταση

Έγγαμος Συμβίωση Άγαμος Χήρος Διαζευγμένος

5. Μορφωτικό επίπεδο

Δημοτικό Γυμνάσιο Λύκειο ΑΕΙ ΤΕΙ

Μεταπτυχιακό Διδακτορικό

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

1. Φυσική δραστηριότητα:

1.α. Πόσες ημέρες την εβδομάδα ασκήσετε; (.....)

1.β. Πόσες ώρες την ημέρα ασκήσετε; (.....)

2. Καπνίζετε;

καπνιστής ~~δτερης~~ καπνιστής μη καπνιστής

Εάν απαντήσατε « καπνιστής » παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 2.α.

2.α. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε μέσα στην ημέρα; (.....)

2.β. Το χρονικό διάστημα που καπνίζατε πριν την ΡΤΑ (.....)

2.γ. Διακοπή καπνίσματος πριν ΡΤΑ

Ναι Όχι

Εάν απαντήσατε “ Ναι ”, παρακαλώ προχωρήστε

2.δ. Το χρονικό διάστημα διακοπής καπνίσματος πριν την ΡΤΑ (.....)

3. Body Mass Index (BMI) (kg/m²):

Ύψοςcm Βάρος.....kg

φυσιολογικό βάρος υπέρβαρος παχύσαρκος

BMI = kg/m²

4. Αρτηριακή πίεση (mm/Hg)(μέση τιμή το προηγούμενο έτος);

Συστολική (Μεγάλη) (.....) (mm/Hg)

Διαστολική (Μικρή) (.....) (mm/Hg)

5. Χοληστερόλη (μέση τιμή το προηγούμενο έτος);

Ολική Χοληστερόλη (.....) (mg/dl)

HDL Χοληστερόλη (.....)(mg/dl)

Αθηρωματικός δείκτης * =

6. Τριγλυκερίδια; (.....) (mg/dl) (μέση τιμή το προηγούμενο έτος);

7. Σακχαρώδης διαβήτης

Ναι Όχι ινσουλινοεξαρτώμενος μη ινσουλινοεξαρτώμενος

8. Κληρονομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενή 1 ου βαθμού;

Όχι - Ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό.

Ναι

Πατέρας σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών

Αδερφός σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών

Μητέρα σε ηλικία μικρότερη 65 ετών

Αδερφή σε ηλικία μικρότερη 65 ετών

9. Διαγνωσμένα νοσήματα πριν το PTA;

Ελεύθερο ιστορικό

ΑΥ

ΧΝΑ

ΑΕΕ

ΣΝ

ΠΑΝ

ΡΤΑ

CABG

Κολπική μαρμαρυγή

Καρδιακή ανεπάρκεια

Άλλο.....

10. Λαμβάνετε Φαρμακευτική αγωγή για καρδιαγγειακά προβλήματα πριν την PTA (αγγειοπλαστική);

Όχι

Ναι

Αντιαιμοπεταλιακή..... έτη

Αντιυπερλιπιδαιμικήέτη

Αντιαρρυθμικήέτη

Αντιστηθαγχικήέτη

Αντιδιαβητικήέτη

Αντιυπερτασικήέτη

Αντιπηκτικήέτη

Αιμορεολογική.....έτη

Άλλο.....έτη

11. Λαμβάνετε Αντιαιμοπεταλιακή Φαρμακευτική αγωγή προεγχειρητικά - πριν την PTA(αγγειοπλαστική);

Όχι Ναι

Εάν απαντήσατε “ Ναι ”, παρακαλώ προχωρήστε στη επομένη ερώτηση

12. Ποια Φαρμακευτική Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή Λαμβάνετε προεγχειρητικά - πριν την PTA (αγγειοπλαστική);

Aspirin

Clopidogrel

Clopidogrel Apotex

Carder

Prasugrel

Ticagrelor

Elinogreli

Salospir

- Plavix
- Tansix
- Άλλο.....

13. Έγινε διακοπή της Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής που Λαμβάνετε προεγχειρητικά - πριν την ΡΤΑ (αγγειοπλαστική);

- Όχι Ναι

14. Ποιο ήταν το χρονικό διάστημα που λαμβάνετε την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά την αγγειοπλαστική (μετεγχειρητικά); (.....)

15. Ποια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνεχίσατε να λαμβάνετε μετά την διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής;

- Aspirin
- Clopidogrel
- Clopidogrel Apotex
- Carder
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Elinogreli
- Salospir
- Plavix
- Tansix
- Άλλο.....

16. Παρουσιάσατε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά την μετεγχειρητική χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που επέβαλε την διακοπή του φαρμάκου;

- Όχι
- Ναι

Εάν απαντήσατε “ Ναι ”, παρακαλώ προχωρήστε στη επομένη ερώτηση

17. Είδος του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου που χρειάστηκε να διακοπεί;

-
-

18. Είδος Ανεπιθύμητης Ενέργειας;

- Πυρετό, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος
- Ίκτερος
- Γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις (οίδημα, στοματίτιδα, εξανθήματα, κνησμός, φλύκταινες του δέρματος, δυσκολία αναπνοής, πτώση της αρτηριακής πίεσης, σύγχυση, παραισθήσεις)
- Αιμορραγία (από το στομάχι , έντερο, μύτη, μάτια, πνεύμονα)
- Μώλωπες, αιμάτωμα
- Πονοκέφαλος, ίλιγγος, ζάλη
- Έλκος στομάχου, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, αέρια
- Σοβαρού βαθμού μεταβολές αιματολογικών εξετάσεων ή των αναλύσεων ούρων
- Άλλη

19. Με ποια φαρμακευτική αγωγή έγινε αντικατάσταση της θεραπείας;

- Άλλο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο
- ΗΧΜΒ (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους)
- Αντιπηκτικό από το στόμα

20. Ποιο ήταν το φάρμακο αντικατάσταση της θεραπείας;

-

21. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας προεγχειρητικά - πριν την ΡΤΑ (αγγειοπλαστική) - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)

- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)

22. Βασικά χαρακτηριστικά της αγγειακής βλάβης

22.α. Αριθμός βλαβών ανά ασθενή

- 1 2

22.β. Ανατομική θέση της βλάβης

- Κοινή μηριαία αρτηρία
- Εγγενής τμήμα της SFA
- Μεσότητα της SFA
- Κάτω τριτημόριο της SFA
- Κάτωθεν του τριχασμού

22.γ. Ταξινόμηση της βλάβης

- Στένωση – de novo
- Απόφραξη
- Επαναστένωση

22.δ. Μήκος της βλάβης (ανά ασθενή) mm

- < 2 cm 2-5 cm 5-10 cm

22.ε. Βαθμός της στένωσης

- < 50% 50%-70% 70-90% >90% 100% (πλήρη απόφραξη)

23. Άμεσα διεγχειρητικά αποτελεσματικότητα;

- Διάνοιξη της βλάβης *
- Αιμοδυναμικό αποτέλεσμα *
- Τεχνικό αποτέλεσμα *

24. Αποτελέσματα εκτίμησης του Follow-up στην 1 ομάδα ασθενών (ασθενείς που λαμβάνουν γενόσημα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα)

1ος μήνας

24.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)

24.β. Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *

- Όχι Ναι

24.γ. ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)

24.δ. Επανάπεμβαση

- Όχι Ναι

3ος μήνας

25.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)

- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)
- 25.β.** Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *
- Όχι Ναι
- 25.γ.** ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)
- 25.δ.** Επανεπέμβαση
- Όχι Ναι

6ος μήνας

26.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)
- 26.β.** Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *
- Όχι Ναι
- 26.γ.** ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)
- 26.δ.** Επανεπέμβαση
- Όχι Ναι

12ος μήνας

27.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)
- 27.β.** Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *
- Όχι Ναι
- 27.γ.** ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)
- 27.δ.** Επανεπέμβαση
- Όχι Ναι

28. Αποτελέσματα εκτίμησης του Follow-up στην 2 ομάδα ασθενών (ασθενείς που λαμβάνουν πρωτότυπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα)

1ος μήνας

28.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)

28.β. Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *

- Όχι Ναι

28.γ. ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)

28.δ. Επανεπέμβαση

- Όχι Ναι

3ος μήνας

29.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)

29.β. Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *

- Όχι Ναι

29.γ. ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)

29.δ. Επανεπέμβαση

- Όχι Ναι

6ος μήνας

30.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)

30.β. Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *

- Όχι Ναι

31.γ. ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)

31.δ. Επανεπέμβαση

- Όχι Ναι

12ος μήνας

32.α. Αξιολόγηση της συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά - μετά την αγγειοπλαστική - κατάταξη κατά Fontaine

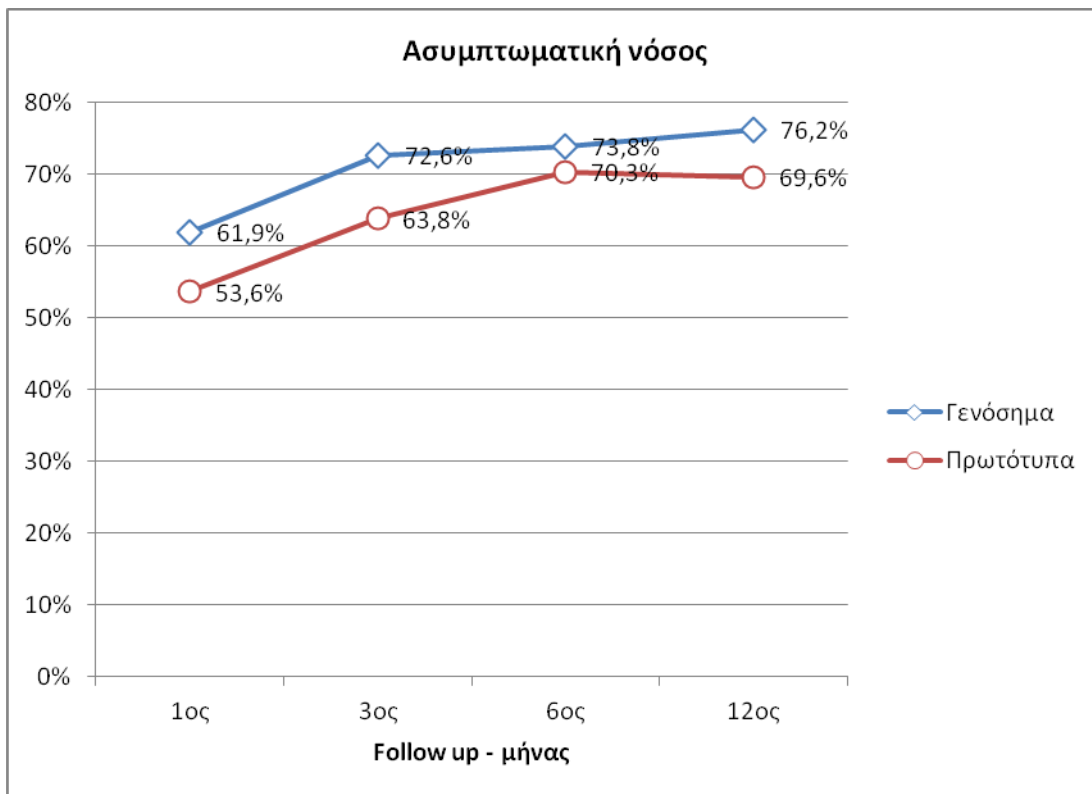
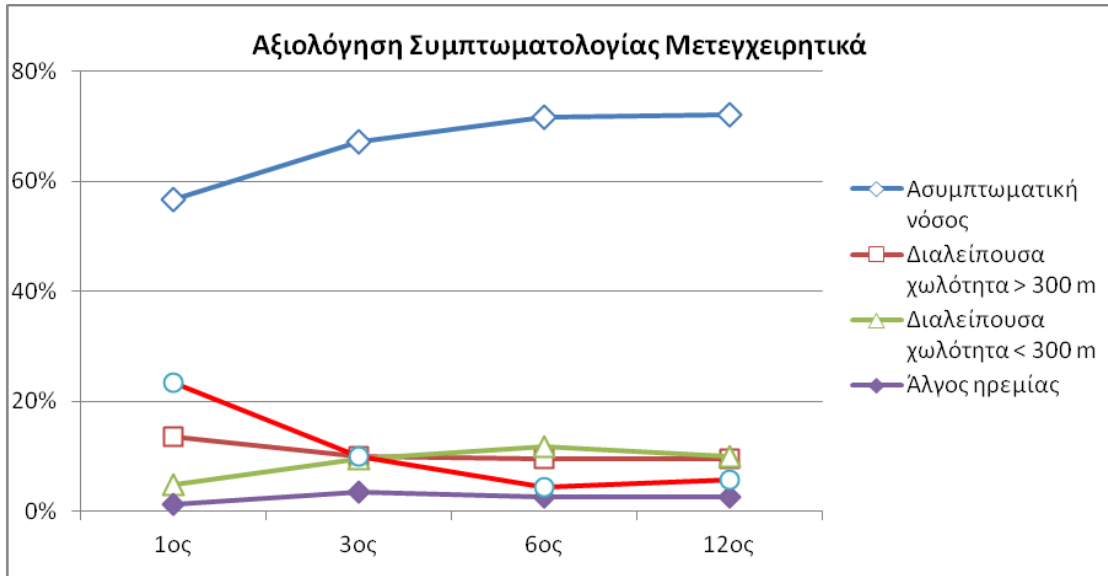
- Ασυμπτωματική νόσος (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου I κατά Fontaine)
- Διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου II κατά Fontaine)

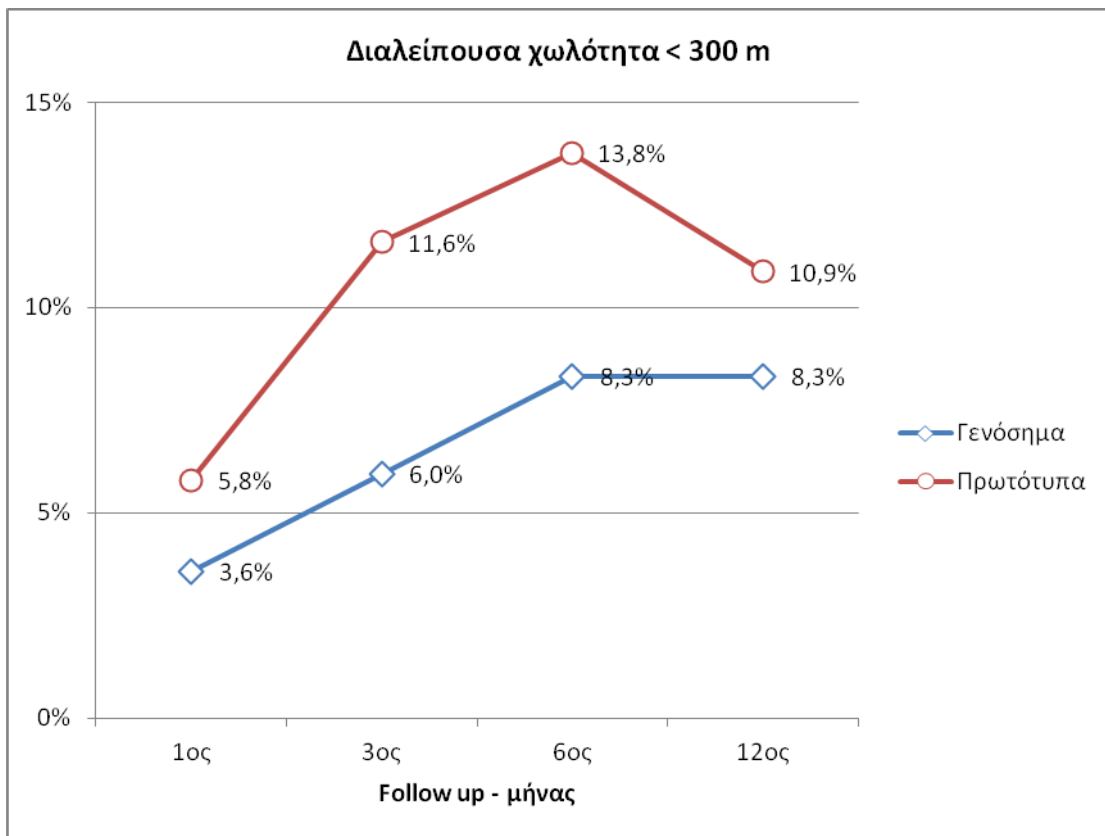
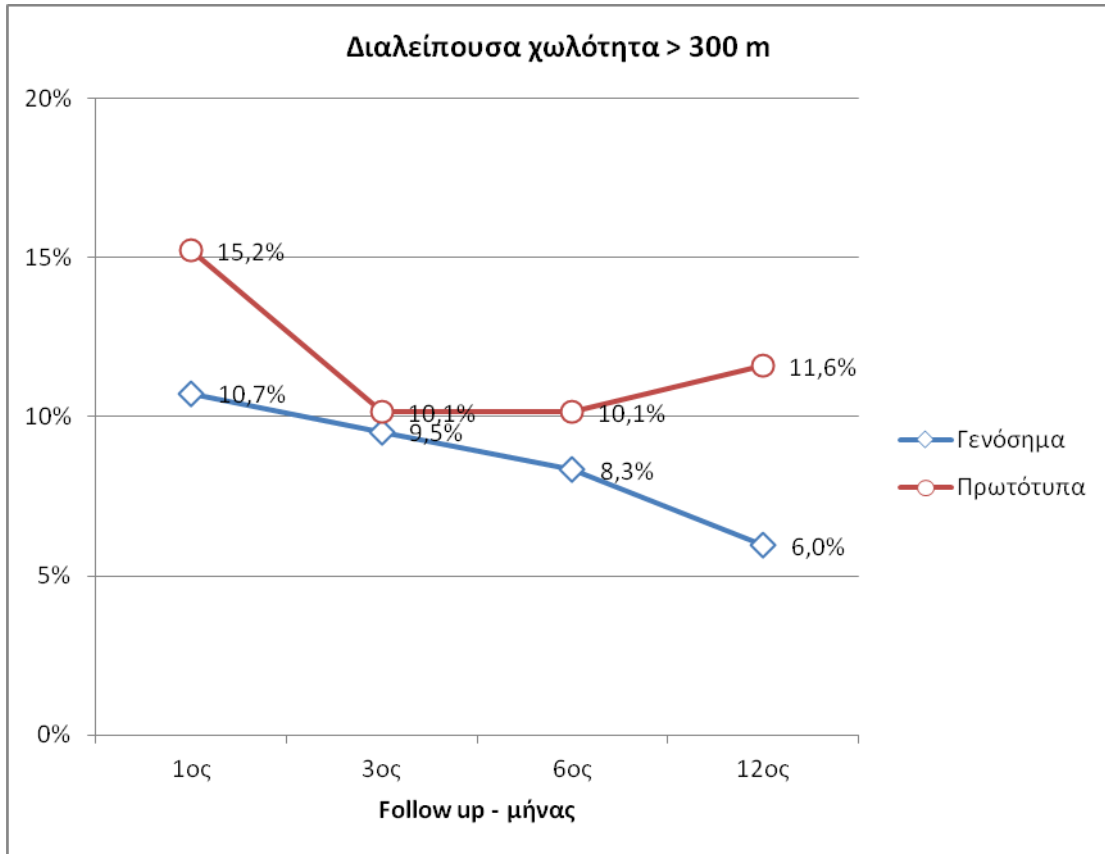
- α. > 200 μ. (II α κατά Fontaine)
- β. < 200 μ. (II β κατά Fontaine)
- Άλγος ηρεμίας (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου III κατά Fontaine)
- Απώλεια ιστού (έλκος, γάγγραινα) (περιφερική αγγειοπάθεια σταδίου IV κατά Fontaine)
- 32.β.** Duplex US (Triplex) - Πρωτογενή βατότητα *
- Όχι Ναι
- 32.γ.** ΣΒΔ: Σφύρο-Βραχιόνιος Δείκτης * (.....)
- 32.δ.** Επανεπέμβαση
- Όχι Ναι

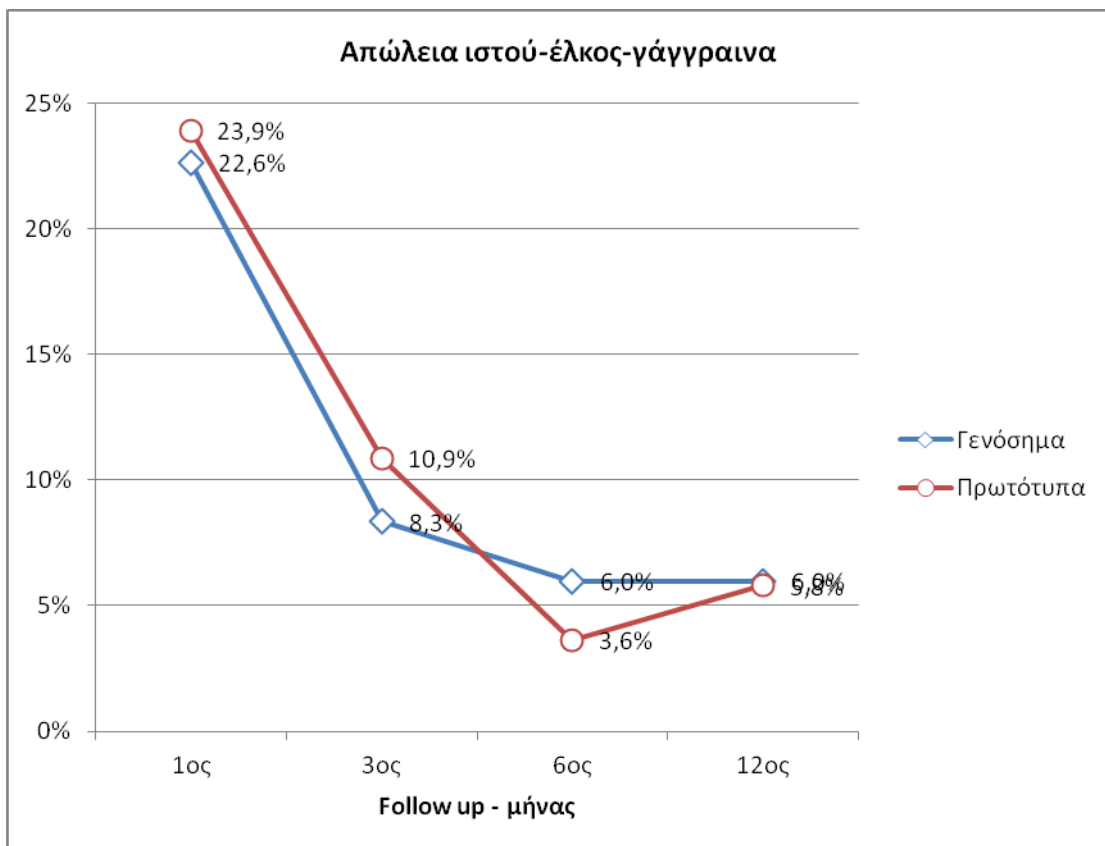
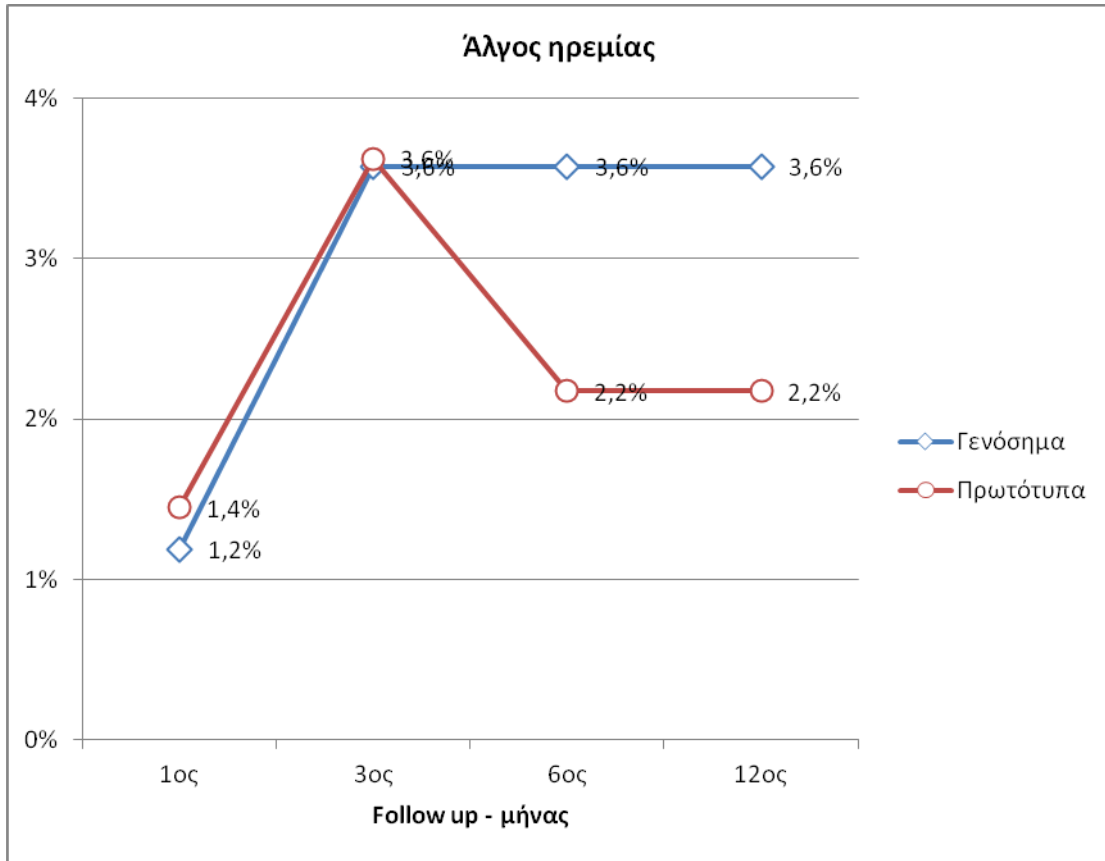
2. Αποτελέσματα στατιστικών αναλύσεων των στοιχείων της έρευνας

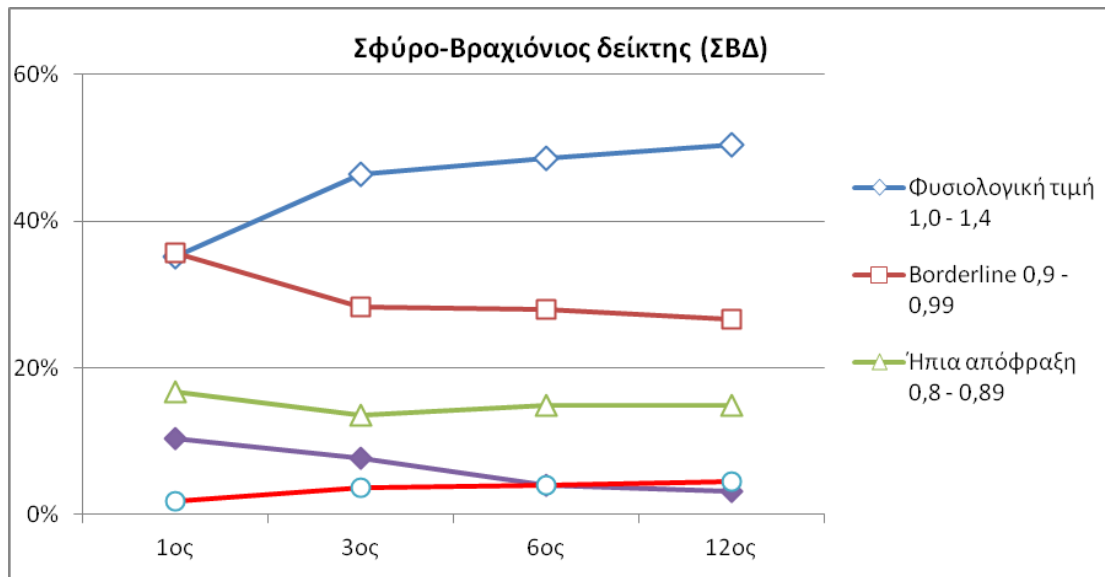
1. Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά

	Γενόσημα				Πρωτότυπα				Σύνολο			
	1ος	3ος	6ος	12ος	1ος	3ος	6ος	12ος	1ος	3ος	6ος	12ος
Ασυμπτωματική νόσος	52	61	62	64	74	88	97	96	126	149	159	160
	61,9 %	72,6 %	73,8 %	76,2 %	53,6 %	63,8 %	70,3 %	69,6 %	56,8 %	67,1 %	71,6 %	72,1 %
Διαλείπουσα χωλότητα >200 m	9	8	7	5	21	14	14	16	30	22	21	21
	10,7 %	9,5% %	8,3% %	6,0% %	15,2 %	10,1 %	10,1 %	11,6 %	13,5 %	9,9% %	9,5% %	9,5% %
Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m	3	5	7	7	8	16	19	15	11	21	26	22
	3,6% %	6,0% %	8,3% %	8,3% %	5,8% %	11,6 %	13,8 %	10,9 %	5,0% %	9,5% %	11,7 %	9,9% %
Άλγος ηρεμίας	1	3	3	3	2	5	3	3	3	8	6	6
	1,2% %	3,6% %	3,6% %	3,6% %	1,4% %	3,6% %	2,2% %	2,2% %	1,4% %	3,6% %	2,7% %	2,7% %
Απώλεια ιστού-έλκος-γ άγγραινα	19	7	5	5	33	15	5	8	52	22	10	13
	22,6 %	8,3% %	6,0% %	6,0% %	23,9 %	10,9 %	3,6% %	5,8% %	23,4 %	9,9% %	4,5% %	5,9% %
Total	84	84	84	84	138	138	138	138	222	222	222	222
	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %









2.Αποτελέσματα Follow-up στον 1 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά * Ανταιοπεταλιακής αγωγής (Γενόσημα - Πρωτότυπα)

		Γενόσημα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	Πρωτότυπα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	
VAR52 Αποτελέσματα Follow-up στον 1 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά	Ασυμπτωματική νόσος	52 61,9%	74 53,6%	126 56,8%
	Διαλείπουσα χωλότητα > 200 m	9 10,7%	21 15,2%	30 13,5%
	Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m	3 3,6%	8 5,8%	11 5,0%
	Άλγος ηρεμίας	1 1,2%	2 1,4%	3 1,4%
	Απώλεια ιστού-έλκος-γάγγραινα	19 22,6%	33 23,9%	52 23,4%
	Total	84 100,0%	138 100,0%	222 100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,000 ^a	4	,736
N of Valid Cases	222		

3.Αποτελέσματα Follow-up στον 3μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά * Ανταιοπεταλιακής αγωγής (Γενόσημα - Πρωτότυπα)

		Γενόσημα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	Πρωτότυπα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	
VAR56 Αποτελέσματα Follow-up στον 3μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά	Ασυμπτωματική νόσος	61	88	149
		72,6%	63,8%	67,1%
	Διαλείπουσα χωλότητα > 200 m	8	14	22
		9,5%	10,1%	9,9%
	Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m	5	16	21
		6,0%	11,6%	9,5%
Άλγος ηρεμίας	3	5	8	
	3,6%	3,6%	3,6%	
Απώλεια ιστού- έλκος-γάγγραινα	7	15	22	
	8,3%	10,9%	9,9%	
Total		84	138	222
		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,726 ^a	4	,605
N of Valid Cases	222		

4.Αποτελέσματα Follow-up στον 6 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά * Ανταιοπεταλιακής αγωγής (Γενόσημα - Πρωτότυπα)

		Γενόσημα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	Πρωτότυπα ανταιοπεταλιακά φάρμακα	
VAR60 Αποτελέσματα Follow-up στον 6 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά	Ασυμπτωματική νόσος	62	97	159
		73,8%	70,3%	71,6%
	Διαλείπουσα χωλότητα > 200 m	7	14	21
		8,3%	10,1%	9,5%
	Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m	7	19	26
		8,3%	13,8%	11,7%
Άλγος ηρεμίας	3	3	6	
	3,6%	2,2%	2,7%	
Απώλεια ιστού- έλκος-γάγγραινα	5	5	10	
	6,0%	3,6%	4,5%	
Total		84	138	222
		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,595 ^a	4	,628
N of Valid Cases	222		

5.Αποτελέσματα Follow-up στον 12 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά * Ανταιοπεταλακής αγωγής (Γενόσημα - Πρωτότυπα)

		Γενόσημα ανταιοπετ αλικάκα φάρμακα	Πρωτότυπα ανταιοπετ αλικάκα φάρμακα	
VAR64 Αποτελέσματα Follow-up στον 12 μήνα -Αξιολόγηση Συμπτωματολογίας Μετεγχειρητικά	Ασυμπτωματική νόσος	64	96	160
		76,2%	69,6%	72,1%
	Διαλείπουσα χωλότητα > 200 m	5	16	21
		6,0%	11,6%	9,5%
	Διαλείπουσα χωλότητα < 200 m	7	15	22
		8,3%	10,9%	9,9%
Άλγος ηρεμίας		3	3	6
		3,6%	2,2%	2,7%
Απώλεια ιστού-έλκος-γάγγραινα		5	8	13
		6,0%	5,8%	5,9%
Total		84	138	222
		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,793 ^a	4	,593
N of Valid Cases	222		